



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"

SECRETARIA DE SALUD EN EL ESTADO DE MICHOACAN

PATOLOGÍA QUIRÚRGICA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL Y DETERMINACION INMUNOHISTOQUIMICA DE Ki-67 EN ADENOMAS HIPOFISIARIOS

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN

ANATOMIA PATOLOGICA

P R E S E N T A

DRA. CLOTILDE GUAJARDO LÓPEZ

ASESORES :

DR. JESUS ANGEL VILLAGRAN URIBE

DRA. ROSA MARIA SILVA LÓPEZ

DRA. MARIA SANDRA HUAPE ARREOLA



MORELIA, MICHOACAN. 2010



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

Dedico esta tesis a mis padres, Clotilde López Rodríguez e Ignacio Guajardo Guerrero, por su dedicación y apoyo incondicional que siempre me han brindado.

A mi esposo Miguel Gallegos García, a mi hija Michelle Gallegos Guajardo, por su cariño, paciencia y apoyo sin límites.

Con respeto, admiración y gratitud a mis maestros, Dr. Jesús Ángel Villagrán Uribe, Dra. Rosa María Silva López y la Dra. Leilanie Arias González, por su enseñanza en lo profesional y personal, así como su apoyo en todo momento.

Agradezco también a todas aquellas personas que colaboraron en la elaboración de este trabajo. A la Dra. María Sandra Huape Arreola del Departamento de Enseñanza e Investigación de este Hospital por su tiempo y asesoría. A la Químico-farmacobióloga Marisol Marmolejo Morales quien labora en nuestro departamento y realizó el aspecto técnico e inmunohistoquímico.

Y no menos importante agradezco a mis compañeras y amigas, en especial a Lina Urania por su apoyo incondicional en todo momento, a Mayra Denisy y Sareni Chávez, por su amistad, ayuda, tolerancia, momentos agradables así como por su gran paciencia durante la residencia.

INDICE

1. INTRODUCCION

- 1.1 Epidemiología de las lesiones del Sistema Nervioso Central 1
- 1.2 Utilidad del Ki-67 en patología neuroquirúrgica 5

2. ANTECEDENTES

- 2.1 Consideraciones generales de la hipófisis normal 8
- 2.2 Manifestaciones clínicas de las enfermedades de la hipófisis 11
- 2.3 Características generales de los adenomas hipofisarios y su clasificación. 12
 - 2.3.1 Aportación de la morfología convencional 16
 - 2.3.2 Aportación de la inmunohistoquímica 16
 - 2.3.3 Aportación de la microscopía electrónica 17
 - 2.3.4 Información clínica relevante 17
 - 2.3.5 Formas familiares 18
 - 2.3.6 Cambios genéticos 18
 - 2.3.7 Tratamiento 19
- 2.4 Marcadores predictivos de conducta de los adenomas hipofisarios. 20
- 2.5 Papel del Ki-67 en la proliferación celular 28
- 2.6 El Ki-67 y su relación con los adenomas hipofisarios 30

3. OBJETIVOS

- 3.1 Objetivo general 35
- 3.2 Objetivos específicos 35

4. JUSTIFICACION 36

5. MATERIAL Y METODOS

- 5.1 Criterios de inclusión 38
- 5.2 Criterios de eliminación 38
- 5.3 Recursos humanos 39
- 5.4 Recursos materiales 39
- 5.5 Revisión de casos 39
- 5.6 Técnica de tinción 40
- 5.7 Técnica de inmunoperoxidasa 41

5.8	Conteo de inmunopositividad	42
5.9	Análisis estadístico	43
6.	RESULTADOS	44
7.	DISCUSION	72
8.	CONCLUSIONES	77
9.	REFERENCIAS	78

1. INTRODUCCION

1.1 Epidemiología de las lesiones en el Sistema Nervioso Central

La información estadística en salud es una herramienta objetiva, imprescindible y cuantificable para conocer y familiarizarse con el estado de salud de las poblaciones, con lo cual se pueden programar y realizar acciones encaminadas a la planeación, organización, evaluación y control de programas prioritarios y acciones de salud. Las estadísticas de salud son indispensables para adjudicar recursos humanos y materiales, intervienen de manera determinante en el proceso de toma de decisiones en los diferentes niveles de mando, estratégico y operativo. Las estadísticas sanitarias se utilizan además en investigaciones, docencia de pregrado y posgrado, gerencia, investigaciones relacionadas con otras ramas de la actividad socioeconómica del país.

Las enfermedades neurológicas son frecuentes y constituyen un problema sanitario mayor, tal y como lo refiere la Organización Mundial de la Salud (OMS). En México como en todo el mundo constituyen un problema social por las importantes repercusiones sociales y económicas. El costo económico relacionado con la medicación, el personal de salud, las terapias, así como por el impacto que la enfermedad puede causar en los miembros de las familias afectadas y en la sociedad.¹

Se estima que 51 410 casos nuevos de tumores primarios malignos y no malignos de cerebro y del sistema nervioso central (SNC) fueron diagnosticados en el año 2007.² De éstos

tumores 3,750 fueron casos nuevos de menores de edad con tumores primarios de cerebro y SNC. En la última década no ha habido gran cambio en la incidencia y mortalidad de cánceres que se originan en cerebro y SNC. Tanto la incidencia como la mortalidad son mas altos en los blancos que en otros grupos raciales o étnicos. Así como los hombres presentaron incidencia y mortalidad más elevada que las mujeres. Los tumores cerebrales son la causa principal de muerte por cáncer en niños debida a tumores sólidos. Los cánceres de cerebro y del SNC representan 21% de todos los cánceres infantiles. En las últimas tres décadas la incidencia de cáncer de cerebro y del SNC en niños ha subido ligeramente pero el índice de mortalidad ha disminuido ligeramente en este periodo.²

De acuerdo a las cifras del Instituto Nacional de Estadística Geografía e Informática (INEGI) en el año 2002 se registraron en México 457 680 defunciones, 203 253 en mujeres y 254 112 en hombres, la Diabetes Mellitus ocupó la primer causa de muerte en las mujeres y la segunda en los hombres seguida de la cardiomiopatía isquémica y de las enfermedades cerebrovasculares, las cuales aumentaron tanto en número absoluto como en tasa. En Michoacán se registraron 19 084 defunciones, 8,550 en mujeres donde los picos de edad principalmente afectados fueron de 0-4 años y más de 75 años, 10 519 defunciones en hombres donde los más afectados en forma primordial fueron los mismos que en las mujeres. Las enfermedades cerebrovasculares ocuparon como causa de muerte el tercer lugar en mujeres y el cuarto lugar en hombres.³

En la población pediátrica las malformaciones congénitas ocupan un lugar importante, Valdez y cols. realizó un estudio

en donde analizó la mortalidad por defectos al nacimiento entre 1998 y 2006, una proporción de 48% de las muertes se debió a padecimientos circulatorios y 13.6% a 19.3% a defectos del sistema nervioso, hasta un 80% o más ocurrió en menores de 5 años, identificó también municipios de alta y muy alta prioridad en los cuales se produce el 66% de las muertes en menores de 5 años. Las muertes por malformaciones congénitas se concentran en 206 municipios entre los que destacan en el estado de Michoacán, Morelia, Uruapan, Apatzingán, Lázaro Cárdenas y Zamora. En México las malformaciones congénitas figuraron dentro de las 10 primeras causas de mortalidad en niños menores de 14 años de edad en los años 2000 a 2005 y 2007, las principales afecciones fueron malformaciones congénitas del corazón, anencefalia y espina bífida entre otras.⁴ En otro estudio de Ramírez y cols. en un periodo que abarcó de 1980-1997 la tasa bruta de mortalidad por defectos del tubo neural fue de 5.8 por 10 000 nacidos vivos. La anencefalia fue el tipo de defecto más frecuente (37.7%) seguida de la espina bífida sin hidrocefalia (31.6%), el tercer lugar correspondió a la espina bífida con hidrocefalia. La espina bífida abierta (mielosquisis) es el tipo más común y conjuntamente con la espina bífida quística (mielomeningocele) son de pronóstico grave para la vida a corto plazo. La tendencia nacional de mortalidad por defectos del tubo neural fue ascendente entre 1980-1990 y descendente entre 1990-1997. La frecuencia de las enfermedades transmisibles ha disminuido mientras que las malformaciones congénitas han aumentado paulatinamente para consolidarse como la principal causa de muerte entre menores de un año.⁵

Algunos autores han señalado que la incidencia de cáncer en los niños difiere en función del país o región que se estudie. Existen tres patrones de presentación: 1)estadounidense/europeo 2)latinoamericano y 3)africano. En el primero se encuentran en orden de frecuencia las leucemias, los tumores del sistema nervioso central (TSNC), y los linfomas, en el latinoamericano la mayor incidencia corresponde a leucemias, linfomas y TSNC y en el africano los linfomas. A nivel mundial la incidencia ha sido mayor en el grupo menor de 5 años, así como para el sexo masculino. En México en la población infantil las neoplasias malignas específicamente los tumores del sistema nervioso central ocupan el tercer lugar.⁶

En general se conoce poco de la epidemiología de neoplasias malignas en adolescentes porque es difícil el registro de los casos que se presentan en el grupo de 12 a 18 años. Las principales neoplasias para el grupo de 15 a 19 años de edad fueron los tumores del sistema nervioso central (TSNC), las leucemias, linfomas, tumores óseos, y los de células germinales. La incidencia es mayor en el sexo masculino y la raza blanca. En el grupo de 10 a 14 años las principales neoplasias son leucemias, linfomas, tumores óseos y tumores del sistema nervioso central con tasas por 10⁶ de 41.9, 29.9, 12.0 y 10.0 respectivamente. De acuerdo con las estadísticas del Instituto Nacional del Cáncer en EUA, la incidencia de los TSNC primarios en los niños tiene una tasa de 10⁶ de 30. Se ha identificado sin embargo que ésta tasa está subestimada al no incluir neoplasias no malignas en la clasificación y cuya importancia resalta por que el comportamiento de algunos tumores en el sistema nervioso central se considera como maligno debido generalmente a las

repercusiones sobre morbilidad y mortalidad que ocasionan dada su localización. De ésta manera la inclusión de tumores no malignos aumenta la incidencia de los TSNC en 28% es decir la incidencia aumentó de 29.4 a 37.7, la contribución a éste incremento es de 31% en la edad de 10 a 14 años y de 57% en los adolescentes de 15 a 19 años.⁷

Por lo tanto es recomendable en general y en particular el desarrollo de proyectos dirigidos a conocer y difundir la epidemiología descriptiva.

1.2 Utilidad del Ki-67 en neuropatología quirúrgica.

Uno de los principales objetivos del estudio patológico de una neoplasia extirpada es estimar el potencial proliferativo del tumor residual. Esto es especialmente importante para muchas lesiones del sistema nervioso central donde la resección quirúrgica completa fue imposible realizarla y el tipo de terapia postoperatoria depende del grado histológico.⁸

Peter C. et al. en base a la potencial aplicación del Ki-67 en la neuropatología quirúrgica lo utilizó para identificar las células proliferativas en 40 neoplasias del sistema nervioso, encontró que la incidencia más alta de núcleos teñidos con Ki-67 fue en carcinomas metastásicos, el porcentaje de células teñidas en gliomas fue de acuerdo con el grado histológico, observó un rango de 0.6% en astrocitomas pilocíticos hasta un 12.4% en glioblastomas multiformes, en neoplasias astrocíticas fibrilares de baja celularidad hubo una buena correlación entre el porcentaje de células teñidas con Ki-67 y el grado de pleomorfismo y

densidad de la cromatina. En meningiomas, schwannomas y hemangioblastoma cerebeloso fueron <1%. El porcentaje de células teñidas en adenomas hipofisarios mostró considerable variación (0.2%-1.5%). Por lo tanto la tinción nuclear en adenomas hipofisarios promete ser un método útil en predecir el curso de la enfermedad. Otra lesión en la cual el comportamiento biológico es difícil de predecir es el meningioma, desde la distinción histológica entre una lesión de crecimiento lento típico y una lesión agresiva frecuentemente se espera al acontecimiento tardío de una invasión cortical. La aplicación del anticuerpo Ki-67 puede permitir la temprana identificación de una lesión potencialmente agresiva.⁸ Niveles altos de Ki-67 se han observado en gliomas agresivos y tumores poco diferenciados.⁹

La evaluación de proliferación celular en la forma de actividad mitótica es una parte importante de gradificación en el sistema para la mayoría de las neoplasias del SNC. La identificación de figuras mitóticas y la cuantificación de éstas en una lesión dada es un criterio importante patológico para asignar el grado de los gliomas, en otro tipo de tumores como los meningiomas son clasificados de acuerdo a la OMS en atípicos (grado II) cuando presentan >4 mitosis por 10 CAP y en anaplásicos (grado III) >20 mitosis por 10 CAP. Pero la identificación de las figuras mitóticas es una evaluación de una pequeña fracción de la fase proliferativa del ciclo celular, por lo tanto métodos ancillares han sido empleados para proveer una evaluación más precisa de la proliferación celular.¹⁰

Estudios inmunohistoquímicos con el uso de anticuerpos monoclonales provee utilidad para determinar el potencial

proliferativo de varios tumores cerebrales.¹¹ La medición de la actividad proliferativa es importante en determinar el grado tumoral, recurrencia y malignidad. Métodos subjetivos como el índice mitótico y la necrosis son aún utilizados en determinar el grado y la actividad proliferativa en tumores del sistema nervioso central, sin embargo diferencias interobservador generalmente ocasiona problemas. Por lo tanto el uso de marcadores proliferativos como Ki-67 son utilizados por su aplicación en cortes de parafina y permite la posibilidad de análisis retrospectivo.¹² Entre otros marcadores que se han empleado en el SNC están la DNA-polimerasa- α , DNA topoisomerasa II- α , antígeno nuclear de proliferación celular.¹⁰

Kayaselcuk et al. determinó el Ki-67 en 63 tumores del sistema nervioso central, encontró que los valores más altos de Ki-67 LI fueron detectados en meduloblastoma, meningioma maligno, tumor neuroectodérmico primitivo y glioblastoma multiforme, los valores más bajos los representó el astrocitoma pilocítico, meningioma, craneofaringioma y oligodendroglioma. Demostró una correlación entre el grado tumoral y la conducta clínica con el valor del Ki-67, concluyendo que éste marcador puede evaluar el grado tumoral y la posibilidad de recurrencia y malignidad en tumores del sistema nervioso central.¹²

La tinción del núcleo en las preparaciones citológicas es también de un especial valor en las biopsias de cerebro u otros tejidos, los resultados elevarían la posibilidad que el método podría ser extendido a las muestras citológicas en el sistema nervioso central u otros sitios del cuerpo.⁸

2. ANTECEDENTES

2.1 Consideraciones generales de la hipófisis normal.

La hipófisis es un órgano pequeño, de forma ovoide, que mide aproximadamente 1 cm de diámetro y pesa alrededor de 0.5g, aunque aumenta durante el embarazo. Se localiza en la base del cerebro, donde descansa en el interior de la silla turca en estrecha proximidad con el quiasma óptico y los senos cavernosos. La hipófisis está unida al hipotálamo por el tallo hipofisiario que pasa fuera de la silla a través de una abertura en la duramadre que rodea el cerebro. Junto con el hipotálamo, la hipófisis juega un papel crítico en la regulación de la mayoría de las restantes glándulas endócrinas.¹³ Está formada por el lóbulo anterior (adenohipófisis), el lóbulo posterior (neurohipófisis) y zona intermedia.¹⁴

La hipófisis anterior o adenohipófisis, constituye aproximadamente el 80% del volumen total de la glándula y comprende la pars distalis, intermedia y tuberalis. Deriva embriológicamente de la bolsa de Rathke, una extensión del desarrollo de la cavidad oral. En su desarrollo se aísla de sus orígenes por el crecimiento del hueso esfenoides, que crea una depresión en forma de silla de montar, la silla turca. La hipófisis anterior tiene un sistema vascular portal, que es el canal para el transporte de las hormonas liberadoras desde el hipotálamo a la hipófisis. Las neuronas hipotalámicas tienen terminales en la eminencia media donde las hormonas son liberadas en el sistema portal, atraviesan

el tallo hipofisiario y entran en la glándula hipofisiaria anterior. La producción de la mayoría de las hormonas hipofisiarias es controlada predominantemente por factores liberadores ó estimulantes del hipotálamo. La prolactina es la principal excepción, ya que su control hipotalámico primario es inhibitorio, mediante la acción de la dopamina, mientras que la hormona del crecimiento recibe influencias tanto estimulantes como inhibitorias del hipotálamo.¹³

En cortes histológicos rutinarios de la hipófisis anterior se observa un colorido conjunto de células que contienen un citoplasma eosinófilo (acidófilas), citoplasma basófilo (basófilas), ó células con citoplasma pobremente teñido (cromófobas). Los anticuerpos específicos contra las hormonas de la hipófisis permiten identificar cinco tipos de células:

1.- Somatotropas ó productoras de la hormona del crecimiento (GH): estas células acidófilas constituyen la mitad de todas las células productoras de hormonas de la hipófisis anterior.

2.- Lactotropas (mamotropas) secretan prolactina: éstas células acidófilas secretan prolactina, esencial para la lactancia.

3.- Corticotropas: estas células basófilas producen hormona adrenocorticotropa (ACTH), pro-opiomelanocortina (PMOC), hormona estimulante de los melanocitos (MSH), endorfinas y lipotropina.

4.- Tirotropas: estas células basófilas pálidas producen hormona estimulante del tiroides (TSH).

5.- Gonadotropas: éstas células basófilas producen tanto hormona estimulante de los folículos (FSH), como la hormona luteinizante (LH). La FSH estimula la formación de folículos

de Graaf en el ovario y la LH induce la ovulación y formación de cuerpo lúteo en el ovario.¹³

La hipófisis posterior, o neurohipófisis consiste del infundíbulo, el tallo hipofisiario y el lóbulo posterior.¹⁴ Está constituida por células de la glia modificadas denominadas pituicitos y procesos axonales que se extienden desde los cuerpos celulares nerviosos en el núcleo supraóptico y paraventricular del hipotálamo a través del tallo hipofisiario hasta el lóbulo posterior. Éstas neuronas producen dos hormonas peptídicas: la hormona antidiurética (ADH) también denominada vasopresina y la oxitocina. Las hormonas son almacenadas en los axones terminales en la hipófisis posterior y son liberadas en la circulación en respuesta a un estímulo apropiado.¹³

La oxitocina estimula la contracción de las células musculares lisas en el útero grávido y las células que rodean los conductos galactóforos de las glándulas mamarias. La ADH es una hormona nonapeptídica sintetizada predominantemente en el núcleo supraóptico. La ADH se libera a la circulación general desde los axones terminales en respuesta a diferentes estímulos incluyendo el incremento en la presión osmótica plasmática, la distensión de la aurícula izquierda, ejercicio y ciertos estados emocionales.¹³ (Fig. 1)

La hipófisis posterior deriva embriológicamente de una evaginación del suelo del tercer ventrículo, que crece hacia abajo al lado del lóbulo anterior. En contraste con el lóbulo anterior, el lóbulo posterior está irrigado por una arteria y drena en una vena, donde sus hormonas son liberadas directamente en la circulación sistémica. Por tanto la

hipófisis tiene una circulación doble, compuesta de arterias y venas, y un sistema venoso portal que une el hipotálamo y el lóbulo anterior.¹³

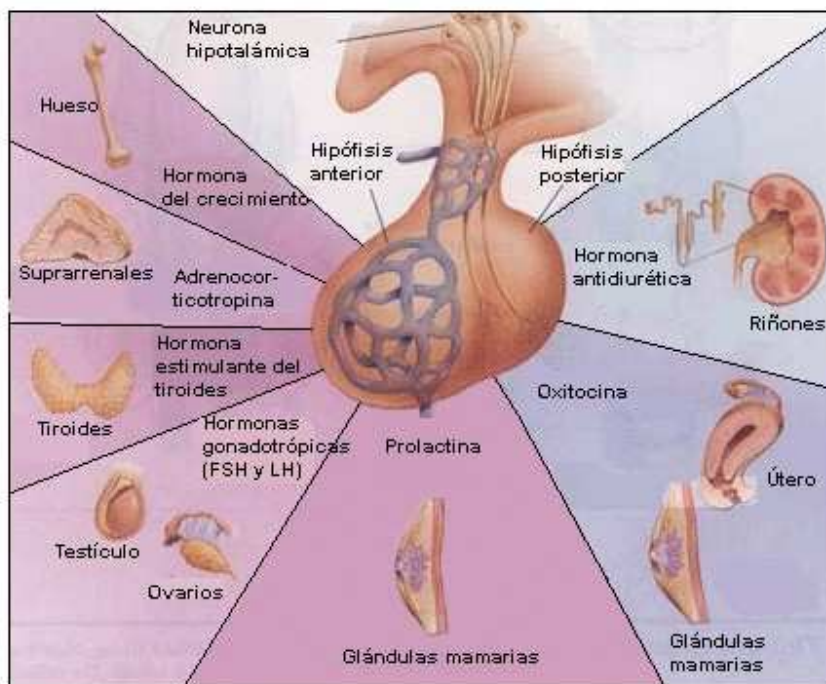


Fig 1 Hormonas hipofisiarias.

2.2 Manifestaciones clínicas de las enfermedades de la hipófisis.

Hiperpituitarismo: Caracterizado por un exceso de secreción de hormonas tróficas. Las causas de hiperpituitarismo incluyen adenoma hipofisiario, hiperplasia y carcinomas de la hipófisis anterior, secreción de hormonas por tumores no hipofisiarios y ciertos trastornos hipotalámicos.

Hipopituitarismo: caracterizado por el déficit de hormonas tróficas. Esto puede ser causado por procesos destructivos incluyendo daño isquémico, cirugía, radiación y

reacciones inflamatorias. Los adenomas hipofisarios no funcionantes también pueden invadir y destruir el parénquima pituitario normal adyacente y causar hipopituitarismo.

Efecto de masa local: entre los cambios más precoces relacionados con el efecto de masa están las anomalías radiográficas de la silla turca, incluyendo expansión selar, erosión ósea y disrupción del diafragma selar. Debido a la proximidad de los nervios ópticos y quiasma con la silla, las lesiones expansivas de la hipófisis a menudo comprimen las fibras decusantes en el quiasma óptico. Esto conduce a alteraciones del campo visual, clásicamente en la forma de déficit en los campos visuales laterales temporales (hemianopsia bitemporal). Los adenomas hipofisarios pueden producir signos y síntomas de hipertensión intracraneal incluyendo cefalea, náusea y vómito. En ocasiones una hemorragia aguda en el interior de un adenoma se asocia con evidencia clínica de un rápido aumento de la lesión denominada apoplejía hipofisaria, ésta es una emergencia neuroquirúrgica ya que puede causar muerte súbita.

Las enfermedades de la hipófisis posterior pueden hacerse clínicamente evidentes debido al aumento o descenso en la secreción de uno de sus productos. Los síndromes clínicamente relevantes de la hipófisis posterior afectan a la hormona antidiurética (ADH) e incluyen diabetes insípida y secreción de concentraciones inapropiadamente elevadas ¹³

2.3 Características generales de los adenomas hipofisarios y su clasificación.

Los tumores hipofisarios se definen como neoplasias localizadas en la silla turca. La gran mayoría corresponden a adenomas hipofisarios (AH) y sólo una pequeña proporción representan carcinomas. También se han descrito en la silla turca neoplasias de origen mesenquimal, neural, tumores epiteliales o metástasis.

Los adenomas hipofisarios constituyen un 10-15% de las neoplasias intracraneales. Como hallazgo incidental se observan en un 27% de las autopsias independientemente de la causa de muerte, y en un 20% de forma incidental en radioimágenes.^{15,16} La mayoría crecen lentamente y son considerados benignos, algunos sin embargo muestran agresividad o crecimiento invasor.¹¹ La clasificación de los adenomas hipofisarios (AH) se basa en criterios histológicos, inmunohistoquímicos y ultraestructurales, teniendo en cuenta los hallazgos bioquímicos, de las técnicas de imagen y quirúrgicos. Las primeras clasificaciones de los AH se basaban en las propiedades tintoriales celulares distinguiendo tres grupos: acidófilo, basófilo y cromófobo con escasa correlación clínica. La generalización de las técnicas inmunohistoquímicas en los años 80 permitió el desarrollo de clasificaciones más funcionales. Otras técnicas auxiliares como el estudio de proliferación celular con Ki-67 aportan información útil en el contexto morfológico. La nueva clasificación de la OMS define 3 tipos principales de tumor hipofisario: adenoma hipofisario típico, adenoma hipofisario atípico y carcinoma hipofisario. Los adenomas atípicos presentan rasgos morfológicos "atípicos" o que sugieren mayor agresividad biológica como mayor pleomorfismo nuclear, necrosis, mayor número de mitosis, actividad proliferativa con Ki-67 mayor del 3-5% y en general un

comportamiento localmente más agresivo detectado con técnicas de imagen. Los adenomas sin éstas características son clasificados como típicos y constituyen la mayoría de los adenomas hipofisarios.^{15,17} Los carcinomas hipofisarios constituyen el 0.2% de los tumores hipofisarios y se definen por la presencia de diseminación cerebromedular y/o metástasis sistémicas. Los adenomas hipofisarios pueden ser subclasificados (Tabla 1) en diferentes grupos si se toma en cuenta aspectos morfológicos convencionales, inmunohistoquímicos y ultraestructurales, integrados con la forma de presentación clínica.

TABLA1. SUBCLASIFICACIÓN DE LOS ADENOMAS HIPOFISIARIOS

Producción hormonal	Subtipo	%	IHQ
Adenomas productores de GH	Pobrementemente granuloso	10	GH/PRL
	Densamente granuloso	10	GH/TSH/LH/FSH/ASU
	Mixto GH-PRL	5-6	GH/PRL
	Mamomatotrofo	<1	GH/PRL/TSH/ASU
Adenomas productores de PRL	Pobrementemente granuloso	10-25	PRL
	Densamente granuloso	<1	PRL
	De célula madre acidófila	1-2	GH/PRL
Adenomas productores de TSH	Adenomas de células TSH	1	TSH/ASU
Adenomas productores de ACTH	Corticotrofo	10	ACTH/ASU
	Corticotrofo silencioso subtipo 1,2	2	ACTH/Beta-endorfina
Adenomas productores de gonadotropinas	Gonadotrofo	10-20	LH/FSH/ASU
	Oncocitoma	10-15	LH/FSH/ASU
Adenomas sin producción demostrada	Adenoma nulo	<5	-
	No clasificable	<1	-

GH:hormona de crecimiento; PRL:prolactina; TSH:hormona tirotrópica;
ACTH: hormona corticotrópica; LH: hormona luteotrópica; FSH:hormona
foliculotrópica; ASU: subunidad alfa.

En cuanto al tamaño tumoral los adenomas hipofisarios generalmente son clasificados en microadenomas y macroadenomas, en el primer grupo el tumor consta de un nódulo bien circunscrito < 10 mm de diámetro, mientras que los macroadenomas miden > 10 mm de diámetro y producen agrandamiento del contorno de la silla turca. Jules Hardy propuso una clasificación radiológica sistémica de los adenomas hipofisarios anteriores en TAC coronal y axial, aplicable también en IRM. Él dividió los tumores hipofisarios en "encerrados" (adenomas intraselares) e "invasores" (adenomas intraselares e intra-extraselar). Los adenomas "encerrados" son subdivididos en Grado 0 (microadenomas), Grado I (macroadenoma con escaso crecimiento inferior del piso) y Grado II (macroadenoma ampliando la silla, con piso intacto). El adenoma invasor es subdividido en Grado III (macroadenoma que erosiona el piso) y Grado IV (macroadenoma que destruye el piso). Los adenomas hipofisarios pueden estar asociados con extensión supraselar, éstos los clasificó en 5 tipos: 1) Tumor que hace protuberancia en la cisterna quiasmática 2) Tumor que rechaza el tercer ventrículo 3) Enorme extensión supraselar que ocupa completamente el tercer ventrículo 4) Extensión paraselar en el temporal, frontal o fosa posterior y 5) Expansión lateral hacia el seno cavernoso.¹⁸ Existe también la clasificación de Knop et al. basada en imágenes coronales de IRM para estandarizar los niveles de invasión del seno cavernoso en adenomas hipofisarios. El grado 0, 1, 2 y 3 son distinguidos uno del otro por una

tangente interna, la línea intercarótida hacia un corte central seccional y una tangente externa basada en las carótidas internas intra y supracavernosas. El grado 0 representa la condición normal y el grado 4 corresponde a un total encasillamiento de la arteria carótida intracavernosa, aunque en ocasiones es difícil diferenciar un adenoma que empuja el seno cavernoso a otra que realmente lo invade.¹⁹

2.3.1 Aportación de la morfología convencional.

Evalúa los aspectos citoarquitecturales, atipia, nucleolos, actividad mitótica, presencia de cuerpos hialinos paranucleares (adenoma somatotropo), cambio hialino de Crooke (adenoma corticotropo), cambio oncocítico (adenoma oncocítico), arquitectura pseudorrosetoide (adenoma gonadotropo), necrosis, fibrosis, calcificaciones o presencia de amiloide.¹⁵

2.3.2 Aportación de la inmunohistoquímica.

Se requiere el estudio de las 6 principales hormonas hipofisarias (GH, prolactina, ACTH, TSH, FSH y LH) los AH no producen hormonas extra hipofisarias. Además de la inmunohistoquímica hormonal resulta muy útil la aplicación de citoqueratinas, que permiten identificar el patrón paranuclear en gota característico de los adenomas somatotropos pobremente granulados o la tinción perinuclear del cambio hialino de Crooke en los corticotropinomas. La estimación de la actividad proliferativa con Ki-67 también es útil y nos ayuda a separar los adenomas atípicos. Otros marcadores como anticuerpos frente a proteínas

mitocondriales, o el estudio de factores de crecimiento y sus receptores o de proteínas tumor-supresoras como p53 también pueden aportar información.

2.3.3 Aportación de la Microscopía Electrónica.

Muchos de los aspectos descritos inicialmente con técnicas ultraestructurales pueden ser ahora identificados con inmunohistoquímica como es el caso de los cuerpos fibrosos de los adenomas somatotropos, que corresponde a ovillos de filamentos de queratina o del cambio oncocítico que puede ser evaluado con anticuerpos específicos. Siguen existiendo algunas peculiaridades que solo pueden ser evaluadas con microscopía electrónica como la exocitosis de situación anormal (prolactinomas), las megamitocondrias (adenomas de célula madre acidófila), los megagránulos de hasta 1500 nm (mamosomatotrópo), o la escasez de gránulos de 150-300 nm y ausencia de filamentos (adenoma corticotropo silente tipo 2).¹⁵

2.3.4 Información clínica relevante.

El estudio y clasificación de un AH requiere conocer si es funcionante o no, es decir si presenta alteración hormonal que puede acompañarse o no de expresión clínica. Es importante conocer la forma de presentación clínica (acromegalia, síndrome de amenorrea-galactorrea, hipertiroidismo, enfermedad de Cushing, o efecto masa).¹⁵ Los

adenomas no funcionantes constituyen una tercera parte de los adenomas hipofisarios y la recurrencia en éstos ocurre en el 10-20% posterior a su remoción quirúrgica total.²⁰ Las técnicas de imagen permiten definir el tamaño tumoral identificando lesiones menores de 10mm, el grado de afección selar y la evaluación de la extensión extraselar. Los cortes coronales con IRM con y sin contraste con gadolinio permiten una adecuada evaluación del hueso y las partes blandas con mayor sensibilidad que la TAC.¹⁵ Además de que permite una mejor visualización de la región selar define la invasión al seno cavernoso, ésta ocurre de un 6-10%.²¹ En caso de hiperprolactinemia es importante conocer las cifras ya que si son menores a 200 ng/ml pueden ser debidas a efecto de compresión del tallo, y algunas veces son diagnosticados erróneamente como prolactinomas, pero los niveles de prolactina mayores a 200ng/ml son indicativos de un tumor hipofisario secretor de PRL.^{15, 22}

2.3.5 Formas familiares.

Los AH aparecen en el 13-60% de los pacientes con Neoplasia Endócrina Múltiple tipo 1 (MEN1). Además pueden aparecer formando parte del complejo de Carney (mixoma cardíaco, hiperproducción hormonal que incluye hipersecreción de GH) por mutación en PRKAR1 en 2p16.¹⁵

2.3.6 Cambios genéticos.

Varios oncogenes han sido implicados en el desarrollo de adenomas hipofisarios. La mutación gsp ha sido identificada en una proporción variable (5-30%) de adenomas somatotropos y

la hipermetilación de p16 parece jugar un papel en los adenomas gonadotropos y nulos.¹⁵ La oncogénesis hipofisiaria está asociada con desregulación del ciclo celular, proliferación celular y angiogénesis. Mutaciones de la subunidad α de la proteína Gs ha sido detectada en 40% de los tumores hipofisarios secretores de hormona del crecimiento, mientras que mutaciones del H-ras han sido descritas en prolactinomas agresivos. El gen de la transformación tumoral hipofisiaria (PTTG) juega un rol central en la oncogénesis hipofisiaria.²³ También han sido implicados genes supresores de tumor como MEN1, RB, p53, GADD45, p16 y otros factores como ciclina D1 y factores de crecimiento como FGF, NGF, TGF, VEGF.¹⁵

2.3.7 Tratamiento.

El manejo está basado en un enfoque multidisciplinario que incluye cirugía, radioterapia y terapia farmacológica.²⁴ si

el tumor es invasor indica que su resección quirúrgica completa sería difícil, y si el adenoma es hormonalmente funcional continuaría hipersecretando hormonas, así como el tejido residual mantendría su conducta agresiva innata, para continuar su crecimiento, cuyo resultado es la recurrencia con invasión de estructuras vitales y será necesario repetir la cirugía.²¹

La cirugía sigue siendo el tratamiento de elección, en general por vía transesfenoidal mínimamente invasiva. Ésta especialmente indicada en adenomas con efecto de masa, tumores con enfermedad de Cushing, tumores que no responden al tratamiento médico y en adenomas con necrosis hemorrágica aguda (apoplejía hipofisiaria).¹⁵ Aunque se ha estimado que aproximadamente el 50% de los pacientes tienen tumor residual después de la cirugía.²⁵ La radioterapia era el tratamiento de elección antes del desarrollo de la cirugía transesfenoidal. En la actualidad se utiliza en tumores incompletamente resecados o en tumores secretores no controlados con otros tratamientos.

En los últimos años se han producido importantes avances en el tratamiento médico de los AH que se basa principalmente en el bloqueo de receptores neuroendócrinos como los receptores de dopamina (D2) y de somatostatina. Los efectos de la somatostatina están mediados por una familia de receptores que incluye 5 moléculas que se ligan a proteínas G, SSTR-5. En los años 90's, se desarrollaron los de análogos sintéticos como el octeótrido y del lanreótido, que bloquean principalmente SSTR2. Un 15% de los adenomas GH no responden a los análogos al presentar un bajo nivel de expresión de SSTR-2. En la actualidad se encuentra en fase de ensayo un nuevo análogo de somatostatina, el SOM230, que bloquea SSTR-2 y SSTR-5 y que en modelos experimentales parece ser 2.5 veces más potente que el octeótrido. El receptor de dopamina D2 se expresa en células somatotropas y lactotropas. Los agonistas de receptores de dopamina como bromocriptina y pergolide son inhibidores potentes de la secreción de PRL en el 90% de los pacientes con prolactinoma y la reducción tumoral en el 50-70%. La Cabergolina presenta mayor vida media que la bromocriptina y una afinidad más selectiva para los receptores D2, lo que determina una menor incidencia de efectos secundarios.¹⁵

2.4 Marcadores predictivos de conducta de los adenomas hipofisarios.

El objetivo óptimo de los patólogos es proveer a los clínicos alguna forma de predecir la biología tumoral. Características morfológicas específicas pueden servir como marcadores predictivos del comportamiento tumoral. Éstos

marcadores predictivos pueden dividirse en 3 grupos: 1. Marcadores tumorales celulares específicos, 2. Elementos relacionados con el estroma que incluye la vasculatura y factores angiogénéticos y 3. Características tipo-tumoral.²⁶

En cuanto al tipo de adenoma hipofisiario, la clasificación morfológica es muy importante para el manejo clínico y seguimiento. Por ejemplo el adenoma somatotropo escasamente granulado comparado con el densamente granulado son tumores de más rápido crecimiento; éstos se desarrollan en individuos más jóvenes y son más difíciles de remover completamente. Los adenomas de células acidófilas son tumores más agresivos, el plurihormonal inusual tiene una conducta agresiva con rápido crecimiento y alta recurrencia.²⁶

La actividad funcional se correlaciona con el tamaño tumoral. Particularmente en mujeres los adenomas funcionantes como los corticotrópicos y los prolactinomas se diagnostican en estadios tempranos por sus características endocrinológicas. En contraste los no funcionantes son diagnosticados cuando producen efecto de masa, y generalmente son macroadenomas. Dependiendo del tipo tumoral, la cura completa después de la extirpación quirúrgica es alta en los microadenomas y puede llegar hasta 85% en acromegalia, mientras la cirugía es menos exitosa en macroadenomas.

Mencionando la invasión tumoral, el adenoma invasor se define como un adenoma infiltrativo y destructivo que involucra la duramadre, el hueso, los vasos sanguíneos ó la vaina nerviosa.²⁶ En los años 70's Jefferson et al. identificó un grupo de tumores hipofisarios que presentaban diseminación extraselar algunas veces con infiltración del

seno cavernoso. Martins et. al. identificó adenomas que se extendían más allá de la cápsula o que involucraba estructuras contiguas.²⁷ El mecanismo de invasión es aún desconocido aunque la angiogénesis se ha correlacionado con diferentes aspectos de la conducta tumoral incluyendo metástasis, pobre pronóstico, baja sobrevida y alta recurrencia.²¹ La infiltración microscópica de la duramadre por sí sola no es un signo pronóstico suficiente aunque es común encontrarla en el 69% de los microadenomas y en el 94% de los macroadenomas. La invasión macroscópica del tejido periselar observada tanto radiográficamente como en el acto quirúrgico es considerado un marcador pronóstico fidedigno. Los adenomas corticotropos silentes muestran la más alta frecuencia de invasión macroscópica, seguida por el adenoma productor de la hormona estimulante de la tiroides. La invasión es menos frecuente en los adenomas productores de hormona del crecimiento (GH), de prolactina (PRL) y productores de adrenocorticotropina, en forma ocasional el adenoma de células nulas, mientras el adenoma gonadotropo representa la más baja frecuencia. La invasión al parénquima cerebral sigue siendo un criterio controversial de malignidad.²⁶

Los marcadores de proliferación celular, si bien algunos adenomas tienen características morfológicas atípicas sugestivas de crecimiento agresivo, la atipia citológica por sí sola no puede ser considerada como una característica fidedigna. La atipia puede ser una consecuencia del tratamiento médico, mientras la atipia marcada y polimorfismo nuclear con multinucleación representan frecuentemente asociación a un adenoma somatotropo escasamente granulado pero no necesariamente refleja proliferación tumoral alta. En

contraste la presencia y número de mitosis son importantes marcadores predictivos que sugieren rápido crecimiento tumoral. Sin embargo dada la baja proliferación en la mayoría de los adenomas hipofisarios, solamente escasas mitosis pueden ser identificadas con exactitud en algunos casos agresivos. Una fijación retrasada puede permitir una reducción en el número de mitosis, la razón es que del tiempo de la extirpación quirúrgica hasta la fijación, las células aún están vivas pero las funciones celulares se deterioran gradualmente. La histología puede solamente detectar células pertenecientes a la fase mitótica (M), y la fase mitótica solo representa una pequeña fracción del ciclo celular.^{26,28}

El Ki-67 en la reciente clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), representa un indicador predictivo principal para adenomas hipofisarios, debido a que se expresa en todas las fases del ciclo celular¹⁹ éste es un importante factor dinámico que provee a los clínicos información significativa del índice de proliferación tumoral. Ciertamente no está justificado el solo uso de Ki-67 LI para predecir el comportamiento biológico de los tumores hipofisarios, sin embargo el Ki-67 alto refleja un crecimiento más rápido ó un adenoma agresivo y por lo tanto significa un seguimiento y una investigación clínica más intensa para excluir un potencial maligno.^{26,29}

La Topoisomerasa II α es una enzima clave expresada en la replicación del DNA, la progresión del ciclo celular y segregación cromosómica. Por lo tanto su expresión se relaciona con la proliferación celular y se ha sugerido como un marcador de proliferación. El valor de ésta enzima en

adenomas hipofisarios es baja, y los resultados reportados son similares a los del Ki-67.^{26,30}

La proteína p27 pertenece a la familia de los inhibidores de quinasa dependientes de ciclina. Regula la progresión del ciclo celular de G1 a la fase S. Los adenomas hipofisarios recurrentes muestran una expresión de p27 significativamente mas baja (47%) que los tumores no recurrentes (67.4%), éstos hallazgos sugieren una baja regulación de p27 en adenomas invasivos, recurrentes y carcinomas hipofisarios, sin embargo la baja proliferación en la mayoría de los adenomas hipofisarios limitan la utilidad de ésta proteína como indicador predictivo.^{26,31}

La expresión de la proteína p53 es muy importante para la biología tumoral, se ha estudiado en meningiomas y gliomas,³² aunque las mutaciones del p53 no han sido documentadas en adenomas pituitarios, la inmunorreactividad para p53 ha sido encontrada en correlación con la invasión tumoral. Está ausente en los adenomas no invasivos, se presenta en el 15% de los adenomas invasivos y en todos los carcinomas hipofisarios. De acuerdo a la reciente clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de las Neoplasias Endócrinas, los adenomas con más de 3% Ki-67 LI y extensa positividad para p53 son clasificados como "adenomas atípicos", aunque algunos investigadores han propuesto designar a los "adenomas atípicos" cuando el Ki-67 LI es mayor al 10% independientemente del status del p53.^{26,33,34}

La apoptosis, (muerte celular programada) es caracterizada por una rápida secuencia de eventos permitiendo

la eliminación de células dañadas. Los adenomas hipofisarios son neoplasias con un bajo índice de proliferación, así que, como las mitosis, la apoptosis está ausente o es difícil de identificar en tinciones de rutina. Aunque existen características morfológicas que pueden describir un evento apoptótico, debido a un número limitado de células en los adenomas hipofisarios el aislamiento de células apoptóticas es difícil de realizar, existe la aplicación de una técnica que fija como objetivo principal el rompimiento de la cadena de DNA intranucleosomal periódico, el cual representa la característica principal de la apoptosis, ésta puede ser usada para identificar células apoptóticas y estimar el índice apoptótico (apoptosis labeling index ó ALI). Un ALI más alto se encontró en adenomas funcionantes comparado con los no funcionantes, así como también es más alto en microadenomas particularmente adenomas corticotropos y en adenomas no tratados particularmente prolactinomas. Una fuerte actividad apoptótica puede también ser observada en adenomas hipofisarios agresivos, atípicos y resistentes a fármacos. De ésta manera la presencia de actividad apoptótica puede ser considerada como un marcador predictivo.^{26,35}

La citometría por análisis de imagen (ICM) y la citometría de flujo (FCM), son sistemas suplementarios para análisis cuantitativos del DNA. La frecuencia reportada de aneuploidía con FCM en tumores hipofisarios varía entre 0 y 80%. Algunos de estos estudios demuestran índices más altos de aneuploidía en prolactinomas (36-70%) y en adenomas productores de GH Y PRL (80%) así como los índices más bajos en adenomas no funcionantes. Otros estudios con ICM confirman éste hallazgo y demuestran histogramas aneuploides principalmente en adenomas funcionantes comparados con los no

funcionantes. Sin embargo algunos estudios no correlacionan la ploidía del DNA con tamaño tumoral, invasión, edad, sexo, niveles hormonales preoperatorios y actividad proliferativa. Por el contrario Lüdecke et. al. correlacionó la aneuploidía positivamente con el índice mitótico y la recurrencia tumoral. Esto podría notar que la ploidía DNA parece tener algún significado pronóstico.^{26,36}

La estimación de la fracción de la fase S puede determinar también el potencial proliferativo de los tumores. Los niveles de la fase S reflejan alta actividad proliferativa sugiriendo un rápido crecimiento o potencial maligno. La media de la fracción de la fase S en adenomas hipofisiarios en algunos estudios ha sido de 2.5% y ésta fue 3 veces más alta en adenomas funcionantes comparada con los no funcionantes (2.94 y 0.98% respectivamente). En resumen una diferencia estadística significativa fué mostrada entre aneuploidía y ploidía en tumores funcionantes (4.05 y 2.27%) respectivamente.^{26,37}

La inestabilidad genómica como un resultado de ganancias y pérdidas cromosómicas y mutaciones de genes reguladores durante la proliferación juega un papel crítico en el desarrollo y progresión tumoral. Utilizando la técnica alternativa hibridación in situ fluorescente (FISH) conocida como citogenética molecular, el patólogo investiga anomalías cromosómicas en el núcleo interfase de células no mitóticas. Se han encontrado aberraciones con un incremento en el número de copias del cromosoma 11 con frecuencia en adenomas funcionantes, tumores aneuploides (94%), comparado con los no funcionantes (71%). La monosomía 11 ha sido detectada en adenomas mixtos productores de GH/PRL

con un índice normal de DNA. Pérdida parcial del cromosoma 11 ha sido encontrado en los corticotropos. La hibridación genómica comparativa (CGH), también estudia la importancia del cromosoma 11 en la patogénesis de los adenomas hipofisarios, revelan también aberraciones citogenéticas de los cromosomas 8, 19, y 22q.^{26,38,39}

Como se mencionó anteriormente el gen de la transformación tumoral hipofisaria (pttg) juega un rol importante en la oncogénesis hipofisaria, pero la expresión de la proteína del mismo nombre (PPTG), ha sido pobremente documentada y su relación con la proliferación celular tumoral y el pronóstico de adenomas hipofisarios no está clara. Fillipella et al. sugiere que la inmunotinción del PTTG puede ser útil para evaluar el potencial de crecimiento de los adenomas hipofisarios.²³

Aunque poco se ha estudiado acerca del c-erb-B2 y los adenomas hipofisarios Bothelo et al. encontró un alto porcentaje de éste marcador en adenomas secretores de prolactina y hormona del crecimiento sugiriendo que éste podría tener un rol importante en la evolución de estos tumores debido a su relación con el factor de crecimiento epidérmico (EGF) y al factor de crecimiento de transformación α (TGF α) que tienen un conocido efecto en el crecimiento tumoral.⁴⁰

Por último los receptores de somatostatina son codificados por una familia de 5 genes localizados en cromosomas separados. La detección inmunohistoquímica de receptores de somatostatina es importante, como su densidad en la membrana citoplásmica está directamente relacionada con

la efectividad del tratamiento con análogos de la somatostatina. Así como también el uso de microarreglos de cDNA puede revelar moléculas importantes adicionales que pueden ser usados como marcadores predictivos en un futuro.²⁶

Aunque la mayoría de los adenomas hipofisarios son histológicamente benignos, su comportamiento puede ser agresivo, con múltiples recurrencias, requiriendo estrategias terapéuticas múltiples para el control tumoral. Si fuera posible predecir cual tendría una conducta biológicamente más agresiva y su posibilidad de recurrencia estos pacientes tendrían terapia adyuvante así como un mejor manejo, si bien los cortes de rutina (hematoxilina y eosina) aportan información fundamental, es importante echar mano de técnicas auxiliares para un mejor manejo y control en pro del bienestar del paciente.³²

2.5 Papel del Ki-67 en la proliferación celular.

Las células eucarióticas contienen 4 fases de desarrollo: G1, S, G2 y M. Las dos principales fases son la síntesis de DNA (S) y mitosis (M) en la cual el genoma es replicado y dividido igualmente entre las dos nuevas células hijas. Las células quiescentes pueden entrar nuevamente al ciclo celular de su estado reversible en respuesta al estímulo de crecimiento, sin embargo la vasta mayoría de células en el cuerpo humano existen en un estado metabólicamente activo fuera del ciclo celular llamado quiescente (G0).¹⁹

El Ki-67 inicialmente fué desarrollado en 1983 por Gerdes, fue generado por inmunización de ratones en el núcleo de las células de Reed-Stenberg⁴¹ y en un linfoma cutáneo. El nombre del anticuerpo deriva de la ciudad de origen (Kiel) y el número de la clona original. Cuando inicialmente se desarrolló el anticuerpo Ki-67 requería de tejido fresco congelado para su utilización, para evitar ésta limitación un fragmento del gen Ki-67 fué subclonado en un pAX vector y expresado en *Escherichia coli*, la fusión de proteínas generadas se designaron como MIB-1 y MIB-3, que fueron usadas para generar nuevos anticuerpos monoclonales al antígeno Ki-67. Los nuevos anticuerpos MIB-1 tuvieron la ventaja de ser utilizados en materiales fijados en formol¹⁰ ó embebidos en parafina.⁴¹

El Ki-67 es un antígeno proteico nuclear expresado en todo el ciclo celular (G1, M, G2 y S) excepto en G0, en el cual la mayoría de las proteínas involucradas en la proliferación son degradadas.^{19,42} A diferencia del índice mitótico que solo evidencia división celular, el Ki-67 es un fiel marcador de la actividad proliferativa. Un aspecto interesante es su correlación con el oncogen subtipo 4 de receptor de factor de crecimiento fibroblástico, FGFR4, cuya expresión en el tejido hipofisiario ha sido relacionada con proliferación celular y crecimiento tumoral.⁴² La presencia del antígeno Ki-67 es medido por un anticuerpo monoclonal llamado MIB-1. El MIB-1 índice nuclear inmunorreactivo, también conocido como el índice MIB-1 o el Ki-67 LI (labeling index) es expresado como un porcentaje de antígeno Ki-67 positivo nuclear en cantidad total nuclear.¹⁹ El labeling index LI (porcentaje de núcleos teñidos positivamente) puede ser variable entre diferentes campos dentro del mismo tumor.⁴¹

Para el conteo, el análisis automatizado es más fácil y rápido pero el conteo celular manual es igualmente fidedigno y aplicable.²⁷ Thapar et al. en una serie de 70 adenomas hipofisarios comparó ambos métodos y observó que no existió diferencia entre ambos métodos.⁴³ El método de peroxidasa aumentada (EPOS) incrementa la sensibilidad para la detección de Ki-67 en tumores hipofisarios que el método estándar si se utiliza la técnica ABC.⁴¹ Aunque el Ki-67 refleja la fracción de crecimiento de una población celular dada, no existe asociación entre el índice y la cuenta mitótica per se, la cuenta mitótica refleja una pequeña proporción de una fracción de crecimiento en una población celular entera, mientras la determinación de Ki-67 LI identifica células en un periodo entero de actividad proliferativa. El antígeno Ki-67 está presente básicamente en todas las células proliferantes (normales y tumorales), es un excelente marcador para la determinación de una fracción de crecimiento en una población celular dada. Por sus características especiales ha sido extensamente utilizado para medir y analizar la proliferación de muchos y diferentes tumores desde su descubrimiento en 1983.¹⁹

2.6 El Ki-67 y su relación con los adenomas hipofisarios.

El Ki-67 LI fué reportado por primera vez en adenomas hipofisarios en 1986 y el porcentaje de células teñidas varía entre 0.2 y 1.5%. Autores de algunas series recientes han reportado una media baja de Ki-67 LI en adenomas hipofisarios, sin embargo han demostrado que en algunos casos el índice puede ser alto. En una serie de 87 adenomas

hipofisiarios, Yonezawa et al.¹⁹ reportaron un Ki-67 significativamente más alto en adenomas no funcionantes encontrados en pacientes jóvenes menores de 30 años que en los mayores de 40 años. Similarmente Jaffrain-Rea et al.¹⁹ reportaron un índice significativamente mayor en pacientes jóvenes (menores de 30 años) que en pacientes más viejos. En contraste con otro estudio de Mastonardi et al. en diferentes grupos de edad (<25 años, 25-50 años, y > 50 años) fueron comparados y no hubo diferencia en el Ki-67.¹⁹ Por el contrario Bothelo et al. encontró que los tumores de pacientes añosos tuvieron una mayor positividad para Ki-67 que los adenomas de pacientes jóvenes.⁴⁰ Su expresión sería directamente proporcional al tamaño tumoral, capacidad de invasión y recidiva de adenomas hipofisiarios.⁴²

En cuanto al tamaño tumoral algunos estudios han demostrado que no existe relación entre el tamaño tumoral y el Ki-67 particularmente en adenomas no funcionantes, y donde si existe relación es en los funcionantes. Losa, et. al. demostró que los macroadenomas tuvieron un Ki-67 significativamente más alto (9.3%) que los microadenomas (2.8%) en pacientes con enfermedad de Cushing. Otras series en los cuales los prolactinomas fueron estudiados han demostrado que el Ki-67 alto está relacionado a altos niveles de prolactina y macroprolactinomas particularmente en hombres.¹⁹ No se ha encontrado una clara correlación entre el tamaño tumoral y el Ki-67.⁴⁴

Mencionando al estado funcional existe controversia en los niveles de Ki-67 entre los adenomas hipofisiarios secretores y los no secretores, aunque algunos autores no han encontrado diferencia significativa, otros han encontrado

niveles más altos en adenomas hipofisarios secretores de hormona del crecimiento o de hormona adrenocorticotrópica.⁴⁴ Fusco et al. encontró que niveles de Ki-67 bajos están asociados con un mejor comportamiento clínico en adenomas secretores de Hormona del crecimiento.⁴⁵ Landolt y Shibuya et al.²⁷ encontraron valores más altos en adenomas funcionantes especialmente los secretores de ACTH. Por otra parte Thapar en una serie de 70 adenomas hipofisarios encontró niveles más altos en adenomas funcionantes que en los no funcionantes.²⁷ Aunque Knosp et al. no encontró diferencia significativa entre proliferación y el estado hormonal de los adenomas hipofisarios.⁴⁶

El Ki-67 LI y la invasión de los adenomas hipofisarios, éstos frecuentemente invaden estructuras que los rodean como el seno cavernoso, el seno esfenoidal y el cerebro. La frecuencia reportada de adenomas hipofisarios invasores ha variado de manera importante desde el 10 hasta el 85%, Scheithauer et al.¹⁹ reportaron una frecuencia de 35%, Meij et al. reportó invasión de la duramadre en 41% de 291 pacientes. Enfermedad pituitaria residual postcirugía fue identificado en 20% de los pacientes y esto fue significativamente más frecuente en pacientes con adenomas invasores. Thaptar et al. demostraron estadísticamente diferencias significativas de Ki-67 en adenomas hipofisarios (media de Ki-67 LI 1.3%), adenomas invasores (media Ki-67 LI 4.6%) y carcinoma hipofisario (media Ki-67 LI 11.9%), la invasión tumoral fue definida por invasión a la duramadre o al hueso observada intraoperatoriamente ó por estudios de imagen.¹⁹ Knosp et al. encontró una mayor actividad proliferativa en adenomas invasores comparado con los no invasores.⁴⁶ En una serie de 103 casos de adenomas

hipofisarios de Mastronardi et al. encontró que los adenomas con infiltración verificada quirúrgicamente del piso selar, duramadre o hueso son menos agresivos que los que infiltran la pared del seno cavernoso, éste último probablemente representa un segundo nivel de invasión, aunque el significado biológico de ésta diferencia no está claro.²⁷ Un Ki-67 LI más alto ha sido descrito en adenomas que invaden el seno cavernoso. En contraste Yokoyama et al. no encontró diferencias de expresión cuando el seno cavernoso estaba involucrado.⁴⁴ Iuchi et al. observó que los tumores con un alto grado de invasión al seno cavernoso tenían niveles elevados de Ki-67, después Losa et al. lo confirmó en un estudio posterior.⁴⁵ Se ha demostrado que los adenomas invasores presentan una mutación de la isoforma alfa del gen de la proteína-quinasa, ésta alteración no está presente en los no invasores.⁴³

Debido a que el Ki-67 representa un rango proliferativo del tumor, la mayoría de los estudios lo han correlacionado con recurrencia tumoral.¹⁹ El rango de recurrencia de los adenomas hipofisarios no funcionantes es del 10-52%, y los adenomas gonadotróficos tienen un alto riesgo de recurrencia local o progresión de tumor remanente.⁴⁷ Un comportamiento agresivo y un aumento en la actividad proliferativa son características generalmente aceptadas de tumores recurrentes y un incremento en Ki-67 LI puede reflejar un potencial de crecimiento aumentado en éstos tumores. Los adenomas recurrentes representan un grupo heterogéneo que incluye adenomas de crecimiento lento o agresivo, verdaderas recurrencias seguidas de una extirpación quirúrgica completa y recrecimiento de adenomas residuales. Un significativo índice de proliferación de Ki-67 más alto ha sido encontrado

en adenomas con subsecuente recurrencia. Mizoue et al. encontró un Ki-67 más alto en pacientes que presentaron recurrencia de adenomas resecados parcial o subtotalmente en un periodo de 2 años.⁴⁴ Shibuya et al. comparó el Ki-67 de un adenoma hipofisiario primario y de un adenoma hipofisiario recurrente y observó que el Ki-67 es más alto en tumores recurrentes que en el tumor primario. Miyagami, et al. observó periódicamente 97 pacientes con adenomas hipofisiarios por un periodo mayor de 5 años y mostró que los tumores recurrentes tienen un Ki-67 más alto (2.5%), que los tumores no recurrentes. Se confirmó que un Ki-67 alto ha sido correlacionado con un periodo libre de progresión más corto.¹⁹ Así como Ekramullah et al. encontró un Ki-67 más alto en adenomas recurrentes comparado con los no recurrentes.²⁷ Por lo contrario en otras series, no existe correlación entre el Ki-67 y la recurrencia.^{19,27} Hentshel et al. no encontró relación entre ki-67 y la recurrencia de adenomas hipofisiarios no funcionantes.⁴⁷ La expresión del antígeno Ki-67 es un predictor significativo del potencial de crecimiento en los adenomas hipofisiarios, aunque velocidad de crecimiento e invasión son características biológicas independientes de los adenomas hipofisiarios.⁴⁴ Como en la serie de Honneger et al. que encontró correlación entre el Ki-67 y la velocidad de crecimiento pero no con la invasión.⁴⁷

En diversas publicaciones aun existen controversias respecto a si el Ki-67 es un marcador biológico confiable para predecir la capacidad de proliferación y recidiva en adenomas hipofisiarios, ya que se ha observado una superposición entre adenomas indolentes y tumores invasores.⁴² Sin embargo el Ki-67 representa una pieza adicional de información que es de gran ayuda para el manejo clínico, el

cual complementa el diagnóstico histopatológico de tumores hipofisarios,⁴³ un adenoma con Ki-67 alto tiene un alto riesgo de recurrencia temprana y necesita ser observado cuidadosamente y periódicamente ó tratado con radioterapia. Si bien es cierto el pronóstico no debe estar relacionado solo en base al Ki-67.¹⁹

El estudio de la actividad proliferativa con Ki-67 debería formar parte del estudio rutinario de los adenomas hipofisarios ya que puede contribuir a delimitar un grupo de adenomas de comportamiento localmente más agresivo.¹⁷

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo General

Realizar una revisión exhaustiva de la patología quirúrgica del Sistema Nervioso Central en un periodo de 18 años.

Analizar la expresión por inmunohistoquímica de Ki-67 en los adenomas hipofisarios, así como sus características morfológicas y clínicas.

3.2. Objetivos específicos

- A. Clasificar los casos de patología del Sistema Nervioso Central en tumoral y no tumoral ésta última incluyó patología inflamatoria/infecciosa/malformaciones.
- B. Clasificar los casos por edad en niños y adultos.
- C. Clasificar los casos por sexo.
- D. Clasificar los casos por frecuencia en patología tumoral y no tumoral (inflamatoria/infecciosa/malformaciones).
- E. Identificar los casos de adenoma hipofisario.
- F. Analizar la expresión por inmunohistoquímica de Ki-67 en los adenomas hipofisarios.
- G. Describir las características clínicas, morfológicas e inmunohistoquímicas encontradas en los adenomas hipofisarios.

JUSTIFICACION

La información estadística en salud es una herramienta indispensable para conocer el estado de salud de las poblaciones, con el fin de identificar que grupo de enfermedades aquejan desde una comunidad en particular hasta nivel mundial. Así como también es necesario conocer cuales grupos de edad son los principalmente afectados y el sexo. Por lo tanto es recomendable en general y en particular el desarrollo de proyectos dirigidos a conocer y difundir la epidemiología descriptiva.

Las lesiones a nivel del Sistema Nervioso Central representan una amplia gama, desde lesiones inflamatorias, infecciosas, malformaciones vasculares, hasta lesiones tumorales. Las enfermedades neurológicas son frecuentes y constituyen un problema sanitario mayor, tal y como lo refiere la Organización Mundial de la Salud (OMS). En México como en todo el mundo constituyen un problema social por las importantes repercusiones sociales y económicas, puesto que afecta a individuos en etapas productivas de la vida.

El adenoma hipofisiario es un grupo heterogéneo y complejo con características patológicas específicas. Para determinar el tratamiento y predecir el pronóstico es necesario saber el tamaño tumoral, estado funcional, edad, sexo, grado de invasión, y prolongación hacia el seno cavernoso. Aunque han existido varias clasificaciones, actualmente la OMS los ha dividido en típicos y atípicos, los primeros constituyen la mayoría de los adenomas hipofisiarios, y los últimos es indispensable identificarlos

debido a que sugieren mayor agresividad biológica y se caracterizan por tener mayor pleomorfismo nuclear, necrosis, mayor número de mitosis, y un Ki-67 mayor del 3-5%. Por tanto, la tinción con inmunohistoquímica con Ki-67 es una técnica útil en estos casos. Consideremos que puede ser identificado en la práctica de rutina mediante el estudio morfológico y mediante inmunohistoquímica, lo que sería utilidad como factor pronóstico en nuestros pacientes.

5. MATERIAL Y METODOS

Se trató de un estudio retrospectivo, longitudinal y descriptivo.

Se realizó una revisión de todos los casos de patología quirúrgica del Sistema Nervioso Central, se dividieron en patología tumoral y no tumoral en niños y adultos, se seleccionaron los casos de adenomas hipofisarios en el lapso de los últimos 18 años, lo cual abarca del periodo del 01 de Enero del 1991 al 31 de Diciembre del 2009.

5.1 Criterios de inclusión

Se incluyeron todos los casos de patología quirúrgica del Sistema Nervioso Central, se seleccionaron los adenomas hipofisarios dentro del periodo de tiempo de 1 de Enero de 1991 al 31 de Diciembre del 2009 del departamento de Anatomía Patológica del Hospital General "Dr. Miguel Silva".

5.2 Criterios de eliminación

Se excluyeron los casos con enfermedades de otros órganos o sistemas, así mismo los que no contaron con bloque de parafina y aquellos que no contaban con expediente clínico.

5.3 Recursos humanos

Se contó con la participación de dos Anatomopatólogos adscritos del departamento de Anatomía Patológica, una Dra. del Departamento de Investigación del Hospital General "Dr. Miguel Silva", una Químico-farmacobióloga del mismo hospital y un residente de Anatomía Patológica encargado del proyecto.

5.4 Recursos materiales

Archivo clínico

Archivo de patología

Laminillas y bloques de parafina

Procesador de tejidos

Batería de tinciones

Laminillas y cubreobjetos

Microscopio de luz

Anticuerpo de Ki-67

Computadora

Expedientes clínicos

5.5 Revisión de Casos

La revisión de todos los casos de patología del Sistema Nervioso Central dividiéndose en tumoral y no tumoral, en niños y adultos, se seleccionaron los casos de adenomas hipofisarios para realizarle estudio de inmunohistoquímica, se obtuvo del registro de estudio del departamento de Anatomía Patológica del Hospital General "Dr. Miguel Silva". Posteriormente se seleccionaron los casos de adenoma hipofisario. Se consultaron los expedientes clínicos de cada uno de los pacientes donde se recabó información referente a edad, sexo, estado funcional, tamaño tumoral, localización

tumoral, invasión hacia la duramadre o hueso, prolongación al seno cavernoso, tiempo de seguimiento (en meses), sobrevida global (en meses), tipo de abordaje quirúrgico, cuadro clínico, complicaciones, enfermedad concomitante, tiempo de recidiva al diagnóstico (en meses), tiempo de recidiva al seguimiento (en meses), así como el diagnóstico histopatológico. Posteriormente se revisaron nuevamente las laminillas teñidas con hematoxilina-eosina, donde se valoró el patrón histológico. Se seleccionaron los bloques de parafina para la determinación de la expresión de Ki-67 mediante estudio de inmunohistoquímica y posteriormente fueron interpretados por la Patóloga adscrita y la residente a cargo del proyecto.

5.6 Técnica de tinción

Se utilizó la técnica de tinción con hematoxilina y eosina procedimiento de Harris, el cual requirió de tejido hipofisiario previamente fijado en formol al 10% y embebido en parafina, después de haber realizado cortes de 4 micrómetros de espesor, se colocó sobre una laminilla portaobjetos y se aplicaron los siguientes pasos:

1. Desparafinización con xilol e hidratación con alcohol, agua.
2. Tinción en la solución de hematoxilina de Harris por 5 minutos.
3. Lavar en agua durante 15 minutos.
4. Colocar en agua destilada.
5. Colocar en alcohol 70° ácido al 1% durante 1 minuto.

6. Colocar en agua amoniacal al 1% 1 minuto.
7. Contrateñir con solución de eosina durante 2 minutos.
8. Lavar en agua 2 minutos.
9. Deshidratar con alcohol 95%, alcohol absoluto, xilol por 2 minutos cada uno.
10. Montar con resina.

Como resultado de esta tinción el núcleo se tiñe de azul y el citoplasma de rosa.

5.7 Técnica de inmunohistoquímica

Se trata de una técnica que mediante el uso de anticuerpos específicos identifica antígenos específicos, es una prueba extraordinariamente sensible para detectar cantidades muy pequeñas (nanogramos) o moléculas individuales de una sustancia.

Las tinciones de inmunohistoquímica se realizaron sobre cortes de tejido previamente embebido en parafina de 3 a 4 micras de espesor con el anticuerpo monoclonal Ki-67 (Cell Marque) dilución 1:50, después de un pretratamiento con buffer y recuperación de antígeno. Se utilizó el método de detección de inmunoperoxidasa de avidina-estreptavidina que se detalla a continuación.

Numero	Paso	Veces	Minutos	Reactivo-solución
1	Desparafinizar	2	3	Xilol
2	Deshidratar	2	3	Alcohol 100%
3	Deshidratar		3	Alcohol 95%
4	Rehidratar	2	5	TBT o agua
5	Recuperación Ag	1	15	Declere o trilogy
6	Reposo	1	20	Declere o trilogy
7	Lavado	1	5	TBT
8	Bloqueo peroxidasa endógena	1	5	H2O2 3%
9	Lavado	1	5	TBT
10	Anticuerpo primario	1	30	Anticuerpo (diluido)
11	Lavado	1	5	TBT
12	Ac. Secundario	1	30	LINK=Biotilado de unión
13	Lavado	1	5	TBT
14	Terciario	1	30	HRP= estreptavidina peroxidasa
15	Lavado	1	5	TBT
16	Cromógeno	1	10	1 gota DAB
17	Lavado	1	5	TBT
18	Contratinción	1		Hematoxilina
19	Montaje	1		Acuoso o permanente

Tabla 2. Técnica de inmunoperoxidasa de avidina-estreptavidina.

TBT= TRIS-HCL 50mM, pH 7.4-7.6, Tween 20 0.1%.

5.8 Conteo de inmunopositividad

El conteo de la positividad para Ki-67 se realizó en un microscopio de luz de co-observación a seco fuerte, en 10 campos. En cada caso los campos fueron simultáneamente

analizados por el médico patólogo Rosa María Silva López y por mí como residente a cargo del proyecto. La inmunoreactividad nuclear fue considerada como positiva sin importar su intensidad.

Como grupo control se utilizó tejido hipofisiario normal el cual resultó negativo para el anticuerpo Ki-67.

5.9 Análisis estadístico

Se realizó estadística descriptiva, con medidas de tendencia central y de dispersión, así como porcentajes y el Windows Excel 2007.

RESULTADOS

Se realizó una revisión de estudios de patología quirúrgica del Sistema Nervioso Central en un periodo de 18 años comprendido del 1º de Enero de 1991 al 31 de Diciembre del 2009 en el departamento de Anatomía Patológica del Hospital General "Dr. Miguel Silva", resultando un total de 471 estudios de los cuales 99 correspondieron a niños, éste material quirúrgico fué referido del Hospital Infantil "Eva Sámano de López Mateos", lo que representa un 21% y 372 adultos del Hospital General "Dr. Miguel Silva", lo que corresponde a un 79%. (Fig. 2)

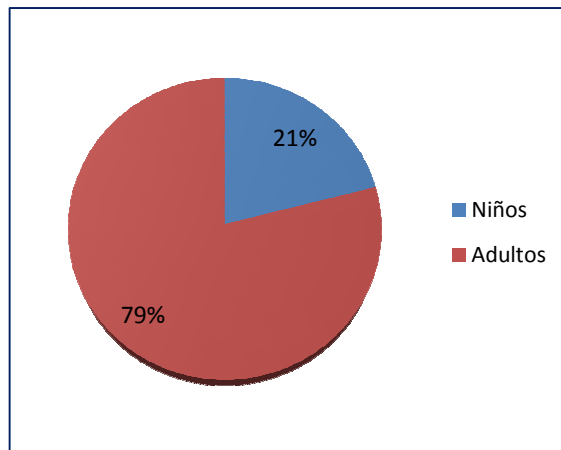


Fig. 2 Porcentaje de casos de Patología del SNC en niños y adultos.

Posteriormente se dividió en Patología tumoral y no tumoral, correspondieron un total de 317 casos de Patología Tumoral y 154 casos de patología no tumoral. (Fig. 3)

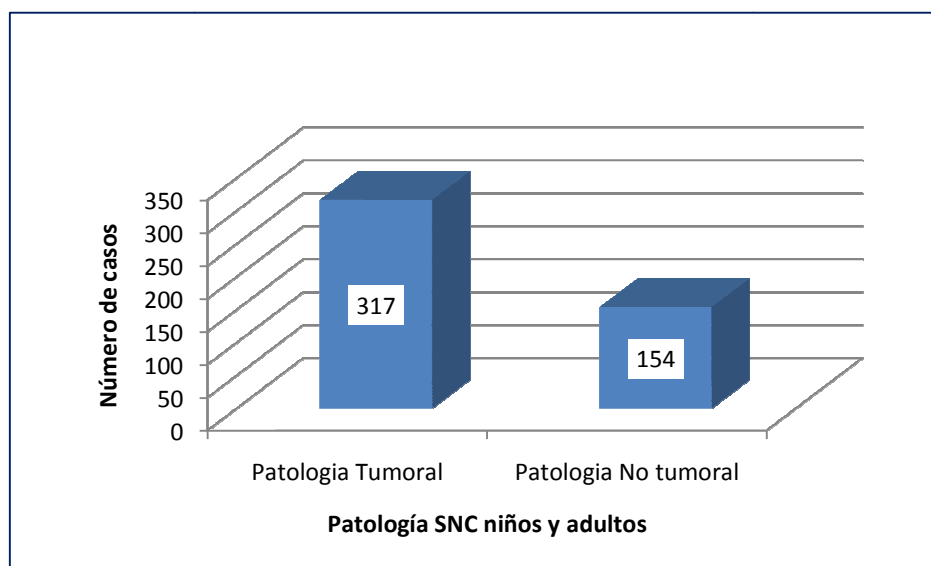


Fig. 3 Número total de casos de patología tumoral y no tumoral del SNC en niños y adultos.

Se dividieron ahora en niños y adultos, en la población infantil se encontraron 54 casos de patología tumoral y 45 casos de patología no tumoral, en adultos resultaron 263 casos de patología tumoral y 109 casos de patología no tumoral. (Fig. 4)

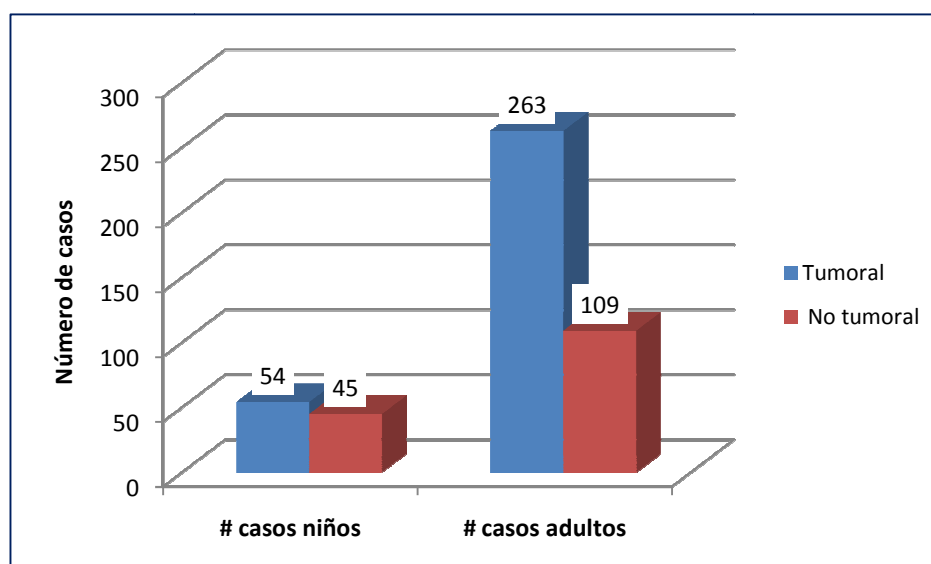


Fig. 4 Número de casos de patología tumoral y no tumoral en niños y adultos.

En la población pediátrica de los 54 casos de patología tumoral, 28 casos correspondieron al sexo masculino y 26 casos al sexo femenino, así como de los 45 casos de patología no tumoral 22 casos correspondieron al sexo masculino y 19 casos al sexo femenino, 4 se etiquetaron como no especificado, debido a que no se mencionaba el sexo. (Fig. 5)

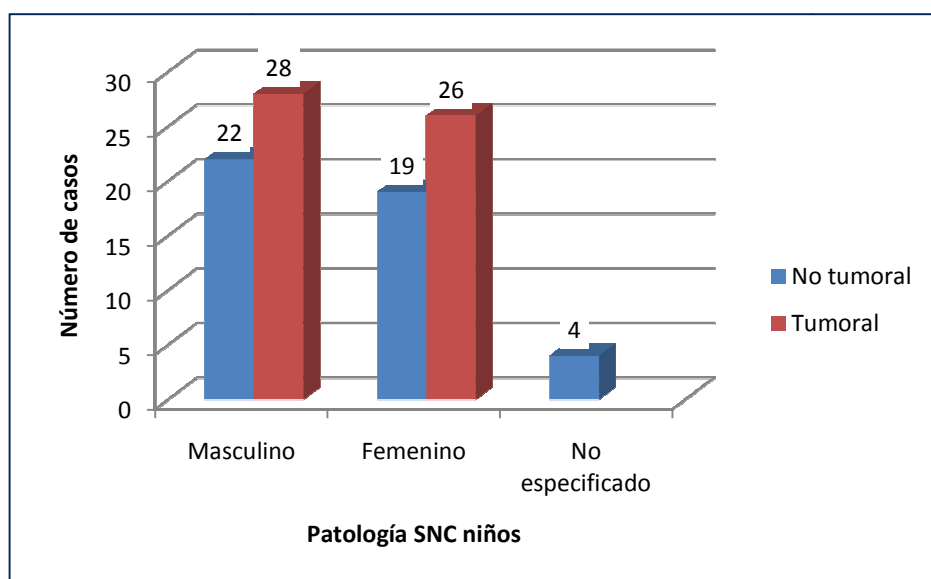


Fig. 5 Número de casos de patología del SNC en niños dividido por sexo.

En la población adulta de los 263 casos de patología tumoral 140 casos correspondieron al sexo masculino y 123 casos al sexo femenino, de los 109 casos de patología no tumoral 69 casos correspondieron al sexo masculino y 40 casos al sexo femenino. (Fig. 6)

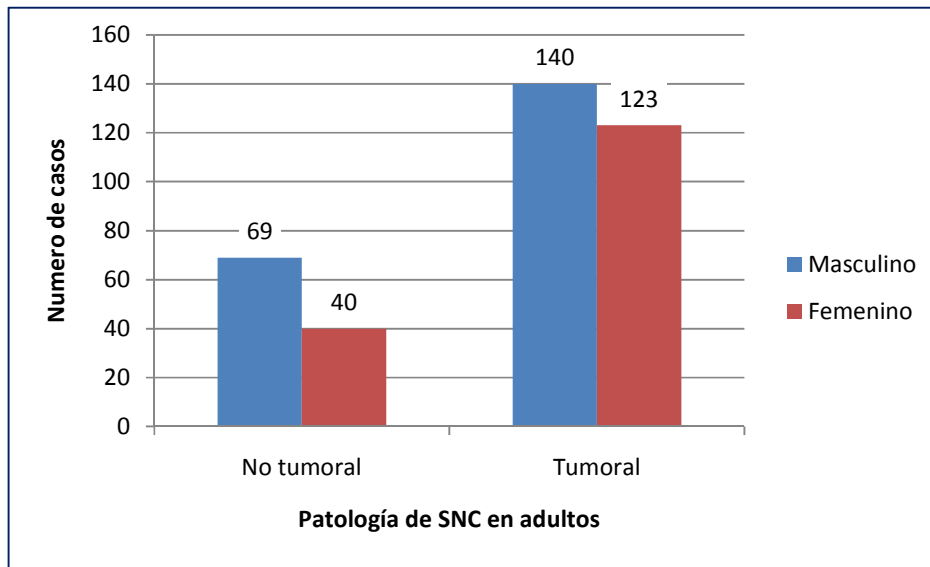


Fig. 6 Número de casos de patología del SNC en adultos dividido por sexo.

De acuerdo a la edad de presentación dentro de la patología del sistema nervioso central en la población infantil en las lesiones tumorales osciló de 0 a 14 años con una media de 7.0 ± 4.0 años, en el grupo de no tumorales la media fue de 2.0 ± 3.4 años. En la población adulta en la patología tumoral la media fué de 43.6 ± 15.3 años, osciló entre 15 y 81 años de edad y en las lesiones no tumorales osciló de 15 a 84 años con una media de 41.2 ± 16.5 años. (Fig. 7)

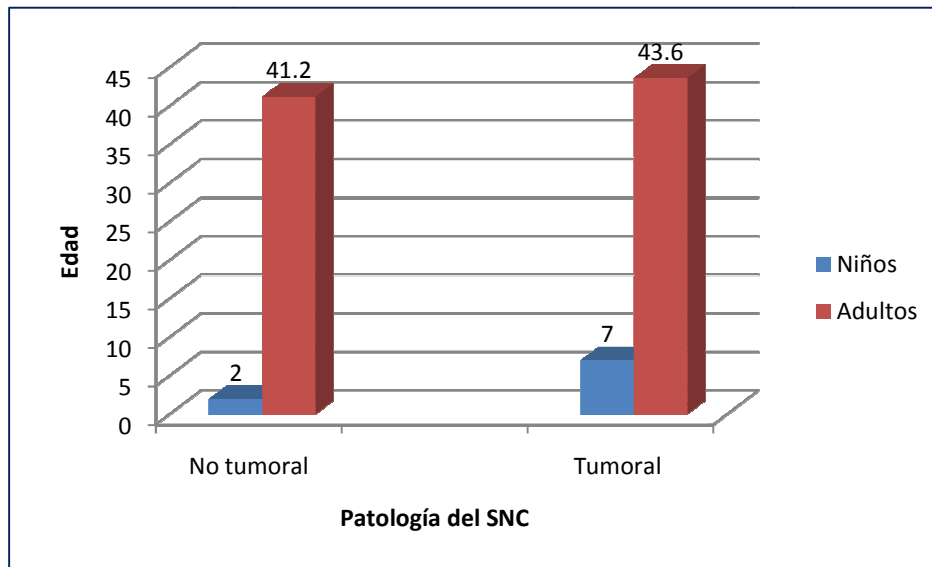


Fig. 7 Media de edad en patología del SNC en niños y adultos.

Dentro de la patología no tumoral (inflamatoria, malformaciones e infecciones) del Sistema Nervioso Central en niños se encontró por orden de frecuencia al mielomeningocele (10 casos), encefalocele, meningocele, inflamación aguda/crónica/gliosis (8 casos en cada uno), lipomeningocele (4 casos), y otros (7 casos) que incluye malformación arteriovenosa (2 casos), meningoencefalocele (2 casos), hematoma organizado, mieloenfalocele e hiperplasia vascular. (Fig. 8)

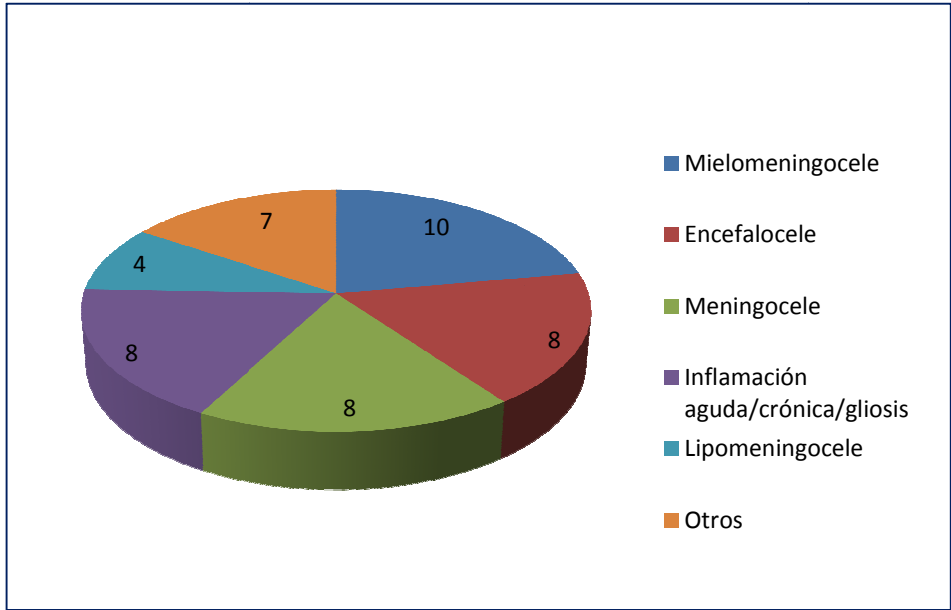


Fig.8 Patología No tumoral por frecuencia en niños.

En la Patología tumoral por orden de frecuencia se encontró meduloblastoma (19 casos), astrocitoma (14 casos), meningioma (5 casos), ependimoma (3 casos), oligoastrocitoma, hemangioblastoma, craneofaringioma, papiloma plexo coroides con 2 casos cada uno, y otros (5 casos) en los que se incluyó ependimoblastoma, oligodendroglioma, teratoma inmaduro cerebral y pinealoblastoma con un caso cada uno. (Fig. 9)

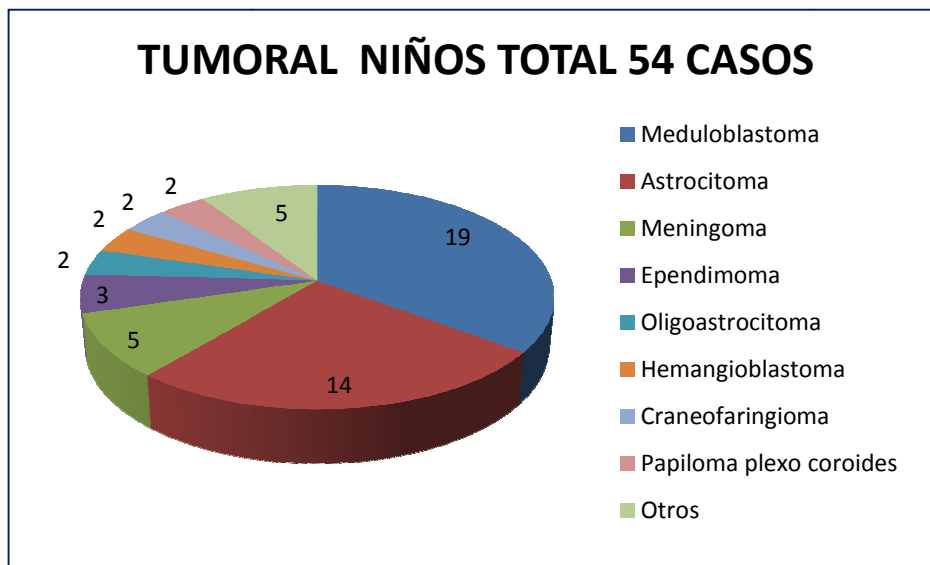


Fig.9 Patología tumoral por frecuencia en niños.

En la población adulta se encontró en orden de frecuencia en patología no tumoral gliosis reactiva (16 casos), cisticercosis (15 casos), hemorragia cerebral (12 casos), necrosis focal/extensa (11 casos), inflamación aguda/crónica inespecífica (9 casos), malformación arteriovenosa, absceso cerebral, hematoma organizado (8 casos cada uno), infarto cerebral, material hemático (5 casos c/u), y otros (12 casos), que incluyó edema cerebral, material insuficiente para diagnóstico, toxoplasmosis, encefalopatía espongiiforme, placa fibrosa, fragmento de plexo coroideo, descriptivo, degeneración eosinofílica, y parénquima cerebral sin alteraciones. (Fig. 10)

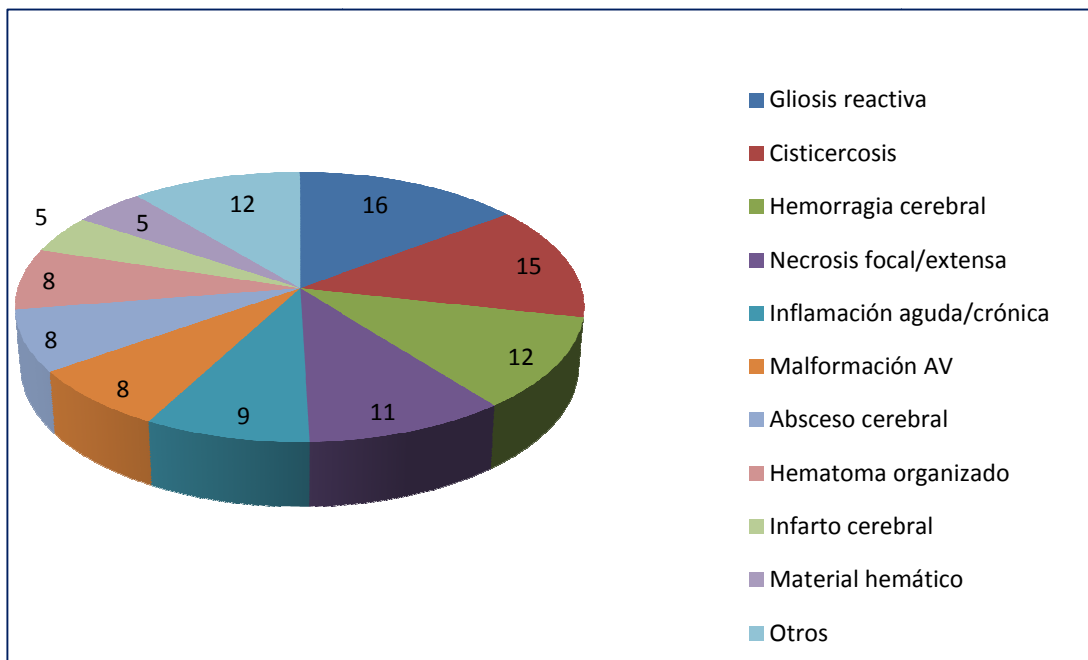


Fig. 10 Patología no tumoral por frecuencia en adultos.

En la patología tumoral en adultos por orden de frecuencia se encontró astrocitoma (68 casos), meningioma (66 casos), adenoma hipofisario (56 casos), metástasis (14 casos), meduloblastoma (11 casos), ependimoma (8 casos), oligodendroglioma (7 casos), craneofaringioma (6 casos), glioblastoma multiforme (5 casos), oligoastrocitoma, hemangioblastoma cerebeloso (3 casos), neurilemoma, neuroestesioblastoma (2 casos), y otros (12 casos), que incluye, tumor fibroso intracraneano, tumor subependimario, neoplasia maligna de origen glial, quiste del cono medular, germinoma intracraneano, schwannoma, hemangioma, neoplasia de células pequeñas redondas y azules, neurocitoma central paraventricular, neurofibroma plexiforme, tumor maligno de la vaina nerviosa periférico y gliosarcoma. (Fig. 11)

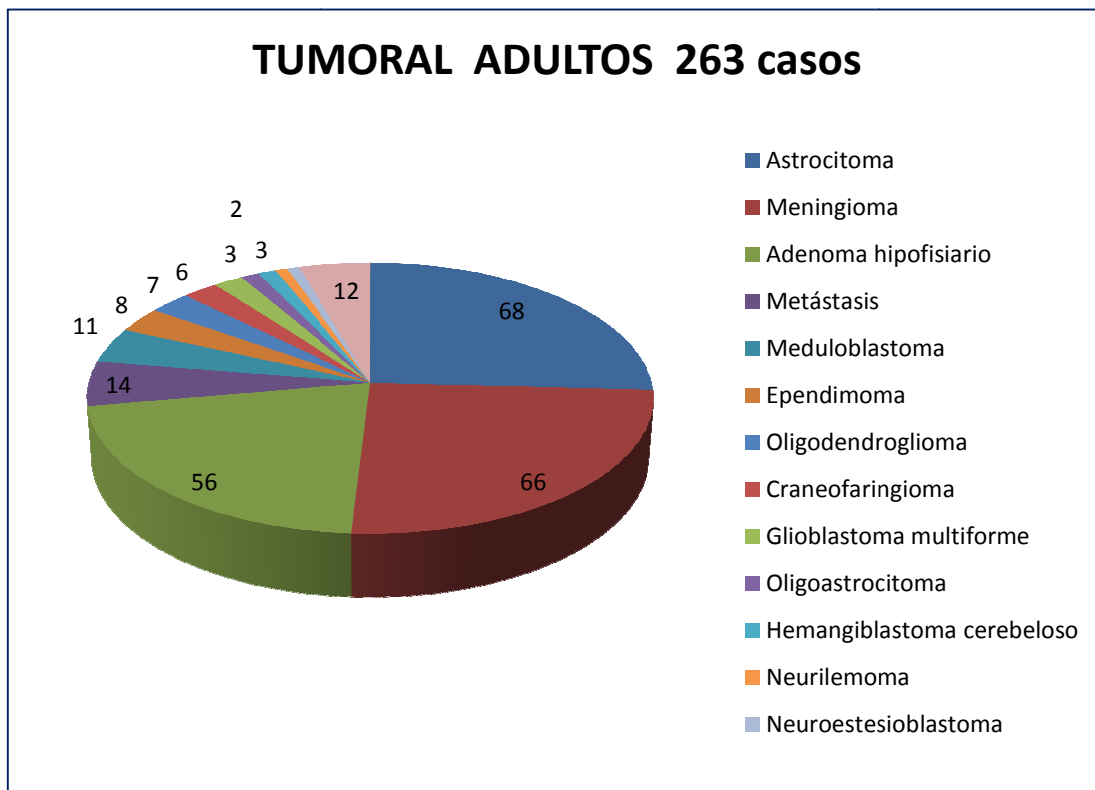


Fig. 11 Patología tumoral por frecuencia en adultos.

Dentro de la patología tumoral adulta (263 casos), 56 corresponden a adenomas hipofisarios, lo que representa un 18%. (Fig. 12)

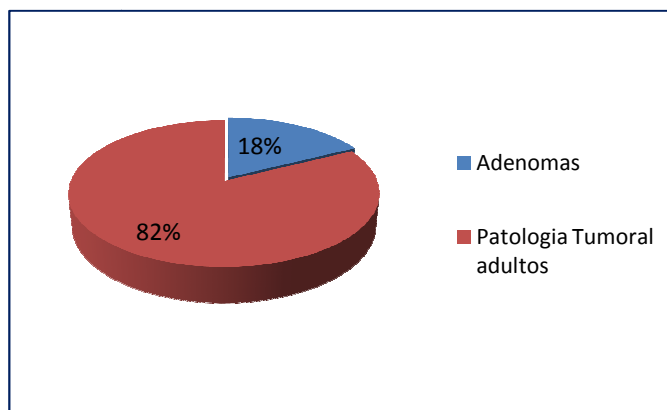


Fig. 12 Porcentaje de casos de adenomas hipofisarios.

De los 56 casos de adenomas hipofisarios, 28 correspondieron a mujeres y 28 casos a hombres. (Fig 13) Con una media de edad de 45.2 ± 12.9 años, con una media de 44.9 ± 9.7 años para el sexo femenino y 45.1 ± 15.3 años para el sexo masculino.

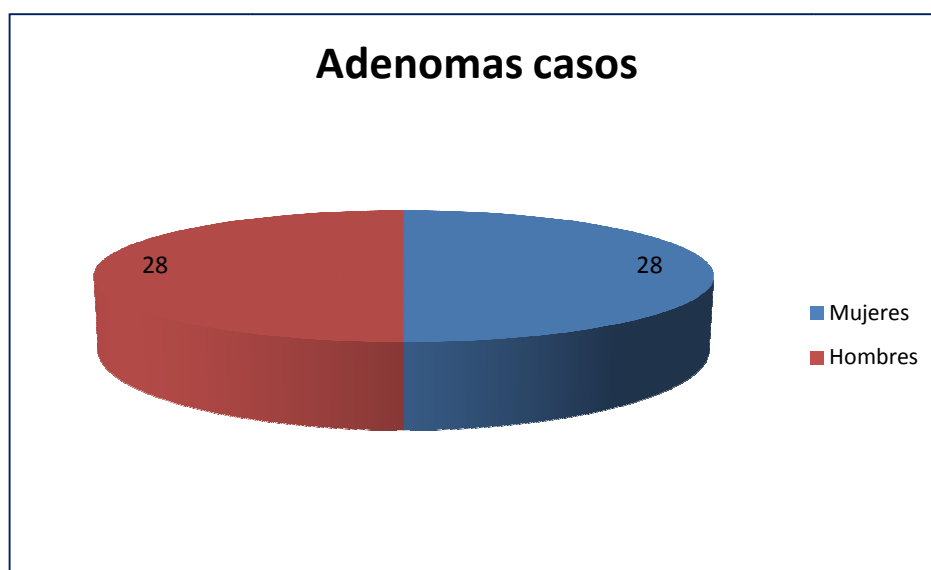


Fig. 13 Número de casos de adenomas hipofisarios por sexo.

De los 56 casos de adenoma hipofisario, fueron excluidos 9 casos por no contar con expediente clínico y 33 casos por no contar con material histológico (bloques de parafina) para la realización del estudio de inmunohistoquímica, por lo tanto fueron evaluados 14 casos (25%).

De estos 14 pacientes con adenoma hipofisario, 6 fueron mujeres y 8 hombres, su edad osciló entre 22 y 70 años, que al dividirlos por grupos de edad, 9 pertenecen al grupo de

menores de 45 años y 5 mayores de 45 años (Fig. 14), con una media de 43.1 ± 13.6 años.

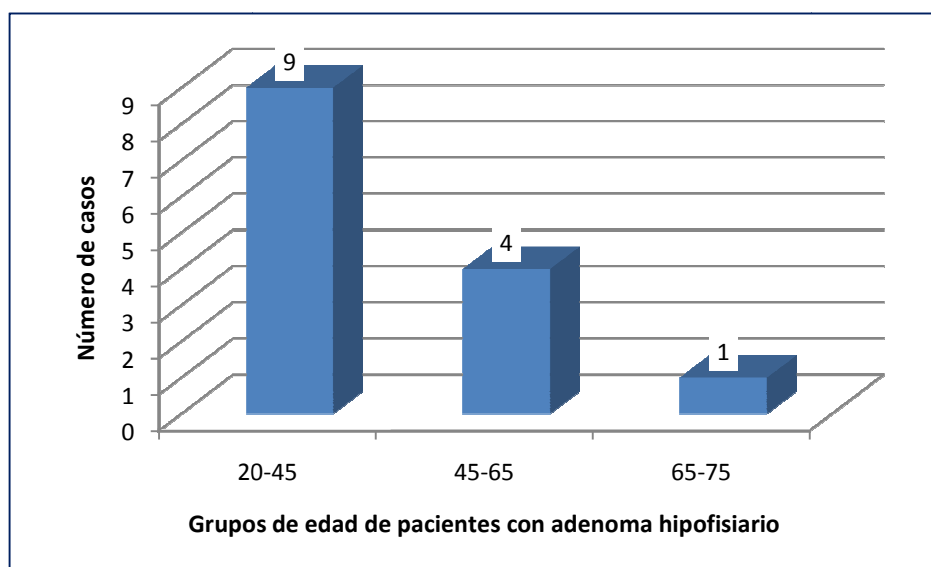


Fig. 14 Número de casos por grupo de edad en adenomas hipofisarios.

El promedio del seguimiento clínico (tiempo del diagnóstico del padecimiento hasta la última consulta) de los pacientes fue de 66.1 ± 94.7 meses con un mínimo de 0.66 meses y un máximo de 370 meses.

La sobrevida global media (inicio del padecimiento hasta su última consulta) de los pacientes fue de 92.5 ± 88.3 meses. En 4(28.5%) pacientes se reportó defunción. 2 (14.2%) pacientes presentaron recidiva al momento del diagnóstico ya que habían sido tratados quirúrgicamente en forma particular años atrás, 36 y 60 meses específicamente. Y 2 (14.2%) pacientes presentaron recidiva al seguimiento, en un periodo de 22 y 50 meses. 3 de 14 pacientes tuvieron tumor residual.

6 pacientes presentaron adenoma funcionante lo que representa un 42.8%, y 8 pacientes presentaron adenoma no funcionante correspondiendo a un 57.1%. Dentro de los adenomas funcionantes 5 (83.3%) fueron adenomas productores de hormona del crecimiento se manifestaron por acromegalia en 4 casos y gigantismo en 1 caso, 2 correspondieron al sexo femenino y 3 al sexo masculino. El otro fue productor de prolactina su manifestación principal fué galactorrea, correspondió a una mujer.

En cuanto al cuadro clínico presentaron síntomas y signos diferentes, entre los más frecuentes cefalea, disminución de la agudeza visual, alteraciones del campo visual, mareo, náusea, déficit neurológico, parestesia, déficit motor en extremidades, desorientación en tiempo y espacio, afasia mixta, hidrocefalia, alteraciones en la conducta, síndrome vertiginoso, hipotiroidismo, hipogonadismo. (Tabla 2)

TABLA 2. RELACIÓN DE SIGNOS Y SÍNTOMAS EN ADENOMAS HIPOFISIARIOS.

Síntoma/signo	Frecuencia	Porcentaje
Disminución de la agudeza visual	8	57.1
Cefalea	8	57.1
Alteraciones en el campo visual	3	21.4
Acromegalia/gigantismo	4	28.5
Alteraciones de la conducta	2	14.2
Galactorrea	2	14.2
Síndrome vertiginoso	2	14.2
Amenorrea	2	14.2
Hidrocefalia	2	14.2

Afasia mixta	2	14.2
Hipogonadismo e hipotiroidismo	1	7.1
Parestesia	1	7.1
Déficit neurológico	1	7.1
Náusea/vómito	1	7.1

En cuanto a los factores de co-morbilidad 2/14 (14.2%) pacientes tenían Diabetes Mellitus tipo II, 2 pacientes padecían Hipertensión Arterial Sistémica y un paciente presentó ambas.

El tratamiento quirúrgico fue recibido por todos los pacientes en donde el abordaje principalmente fue transesfenoidal en 9 pacientes (64.2%), a 2 pacientes (14.2%) se les realizó abordaje frontotemporal-orbitocigomático (FTOC), a dos pacientes se les realizó tumorectomía en 2 tiempos quirúrgicos una craneotomía-orbitocigomática derecha y transesfenoidal en un paciente, y al otro se le realizó abordaje transnasal en un primer tiempo y transesfenoidal en un segundo tiempo quirúrgico. (Tabla 3)

TABLA 3. ABORDAJE QUIRÚRGICO RECIBIDO POR LOS PACIENTES CON ADENOMA HIPOFISIARIO

Tipo de abordaje quirúrgico	Frecuencia	Porcentaje
Craneotomía frontal	1	7.1
C.orbitocigomático der y transesfenoidal	1	7.1
FTOC	2	14.2
Transesfenoidal	9	64.2
Transnasal y transesfenoidal	1	7.1

Total	14	100
-------	----	-----

El tiempo comprendido entre la fecha en que se realizó la cirugía hasta la última consulta fue en promedio de 5.2 ± 9.7 meses con un mínimo de 0.1 y un máximo de 9 meses.

Se presentaron complicaciones en 7 (50%) pacientes éstas se dividieron en vasculares, endócrinas y otras. Entre las vasculares fueron infarto cerebral, hemorragia cerebral, evento vascular cerebral y shock hipovolémico, en las endócrinas diabetes insípida, hipotiroidismo, cushing, y en otras se presentó parálisis del tercer par y herniación supratentorial. Cabe mencionar que un solo paciente presentó dos o más complicaciones. (Tabla 4)

TABLA 4. COMPLICACIONES EN PACIENTES CON ADENOMA HIPOFISIARIO.

Complicaciones	Frecuencia	Porcentaje
Infarto cerebral	1	7.1
Hemorragia cerebral	1	7.1
EVC	1	7.1
Shock hipovolémico	1	7.1
Diabetes insípida	1	7.1
Cushing	1	7.1
Hipotiroidismo	2	14.2
Parálisis del III par	1	7.1
Herniación supratentorial	1	7.1

Solo se recabó el tamaño tumoral en 7 pacientes (50%), debido a que en los demás no se especificaba en el

expediente. El promedio del tamaño tumoral fue de 3.3 ± 2.5 cm y osciló entre 1 y 8 cm.

En cuanto a la localización del tumor obtenida por TAC ó IRM, 6 (42.8%) pacientes presentaron localización intrasupraselar, 4 intraselar, y el resto presentaron localización interventricular, intraselar con extensión supra y paraselar, intraselar y extraselar, selar y paraselar. (Tabla 5)

TABLA 5. LOCALIZACIÓN DE ADENOMAS HIPOFISIARIOS.

Localización tumoral	Frecuencia	Porcentaje
Intraselar	4	28.5
Intrasupraselar	6	42.8
Intraselar con extensión supra y paraselar	1	7.1
Intraselar y extraselar	1	7.1
Selar y paraselar	1	7.1
Interventricular	1	7.1
Total	14	100

6 (42.8%) fueron adenomas invasores, 3 presentaron invasión al seno esfenoidal y 3 hacia la duramadre. En 8 (57.1%) casos presentaron prolongación al seno cavernoso y 6 (42.8%) no lo presentaron.

El patrón histológico más frecuente de los pacientes con adenoma hipofisario es el sólido en un 28.5%, (foto 1), el resto se encuentra representado por un patrón papilar (foto 2), acinar (foto 3), sólido-trabecular, trabecular (foto 4),

solo en un caso no se especificó el patrón debido a problemas técnicos del corte histológico. (Tabla 6). También se identificaron áreas poco diferenciadas (foto 5).

TABLA 6. PATRÓN HISTOLÓGICO EN LOS CASOS DE ADENOMA HIPOFISIARIO.

Patrón Histológico	Frecuencia	Porcentaje
Sólido	4	28.5
Acinar	2	14.2
Papilar	2	14.2
Sólido-trabecular	2	14.2
Trabecular	2	14.2
Sólido-acinar	1	7.1
No valorado	1	7.1
Total	14	100

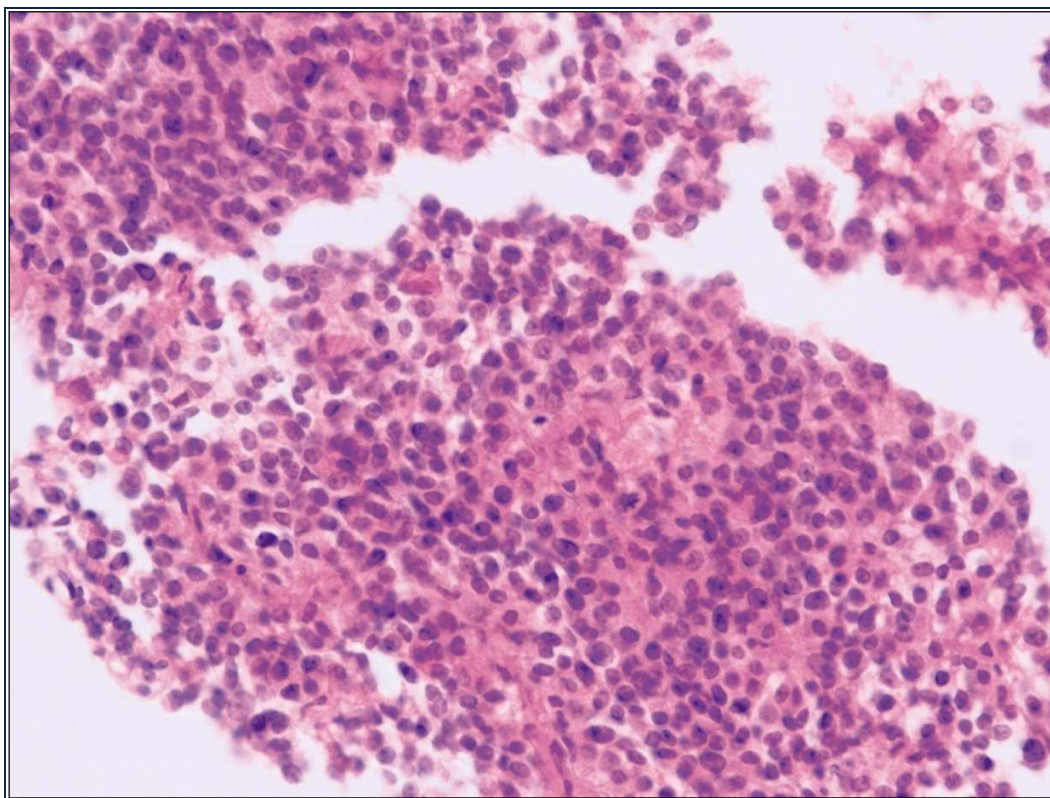


Foto 1. Patrón sólido del adenoma hipofisiario.

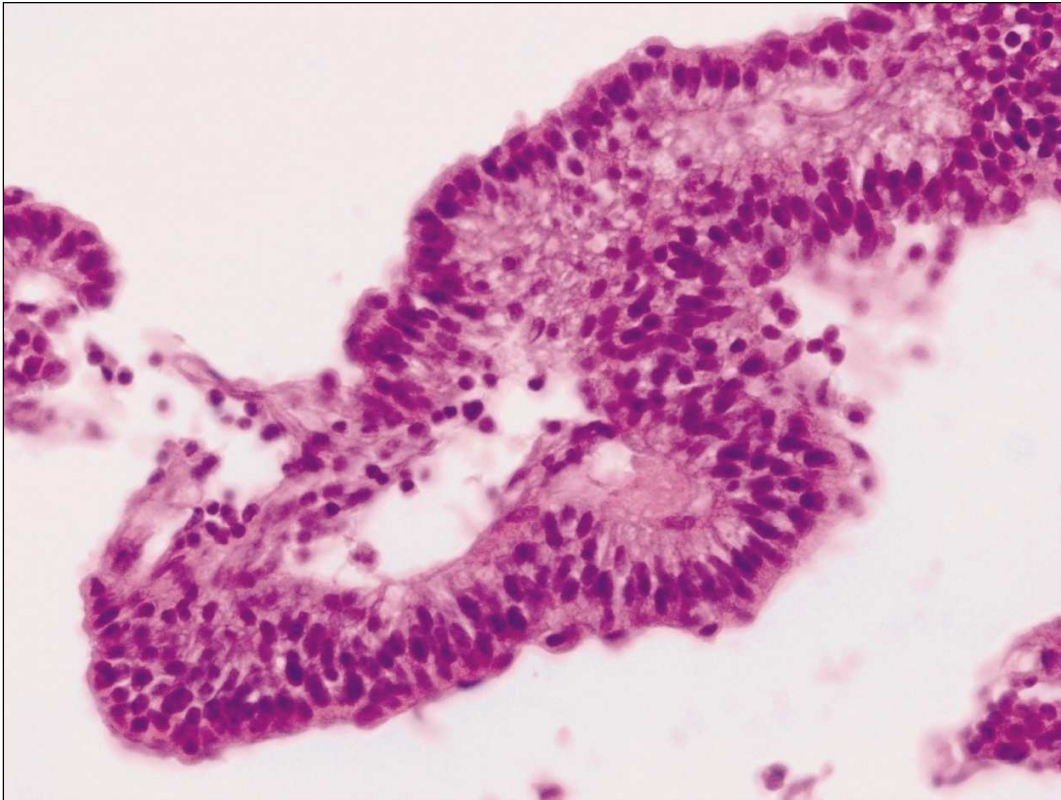


Foto 2. Patrón papilar del adenoma hipofisiario.

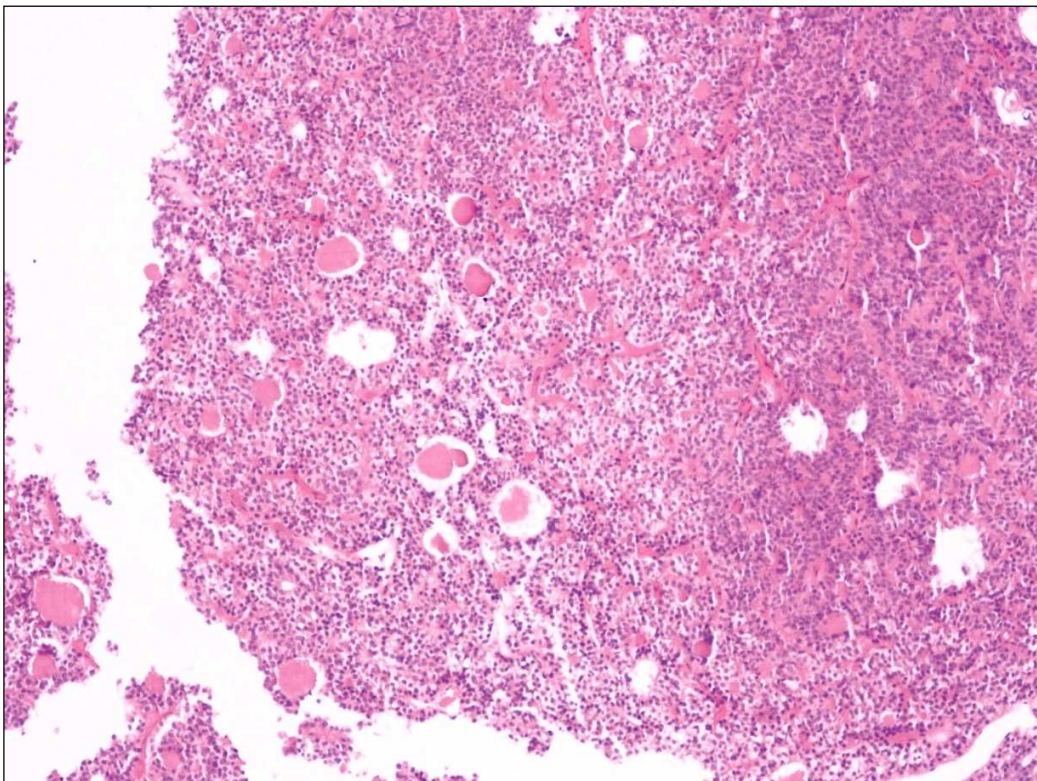


Foto 3. Patrón acinar del adenoma hipofisiario.

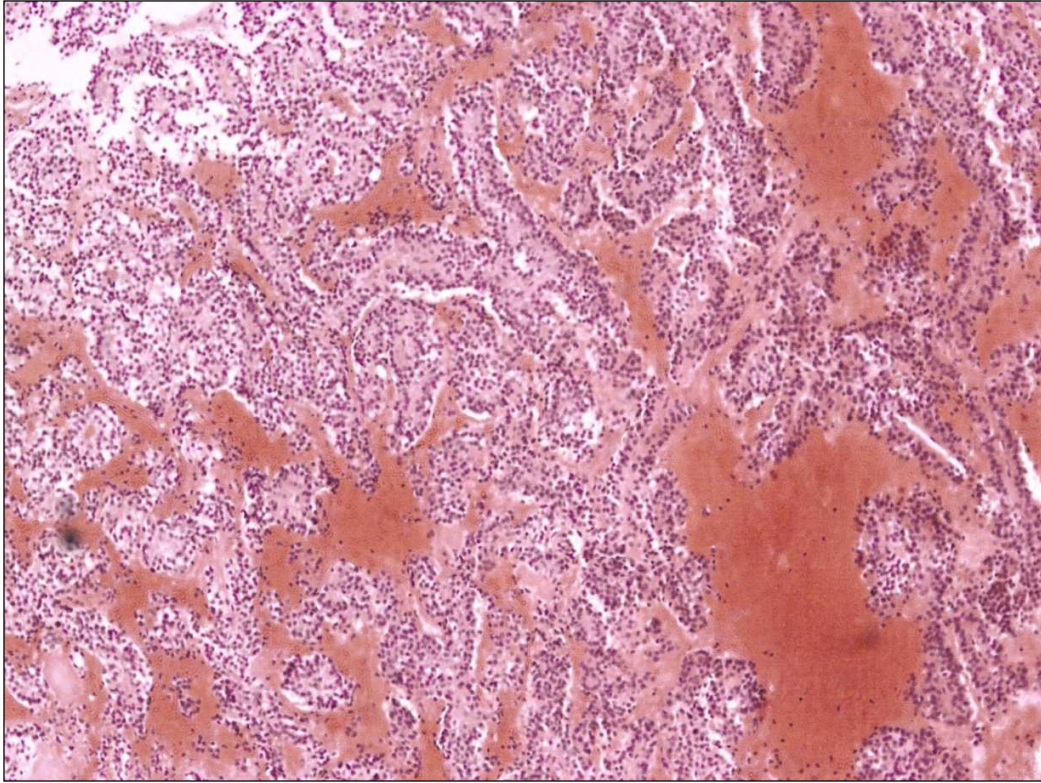


Foto 4. Patrón trabecular del adenoma hipofisiario.

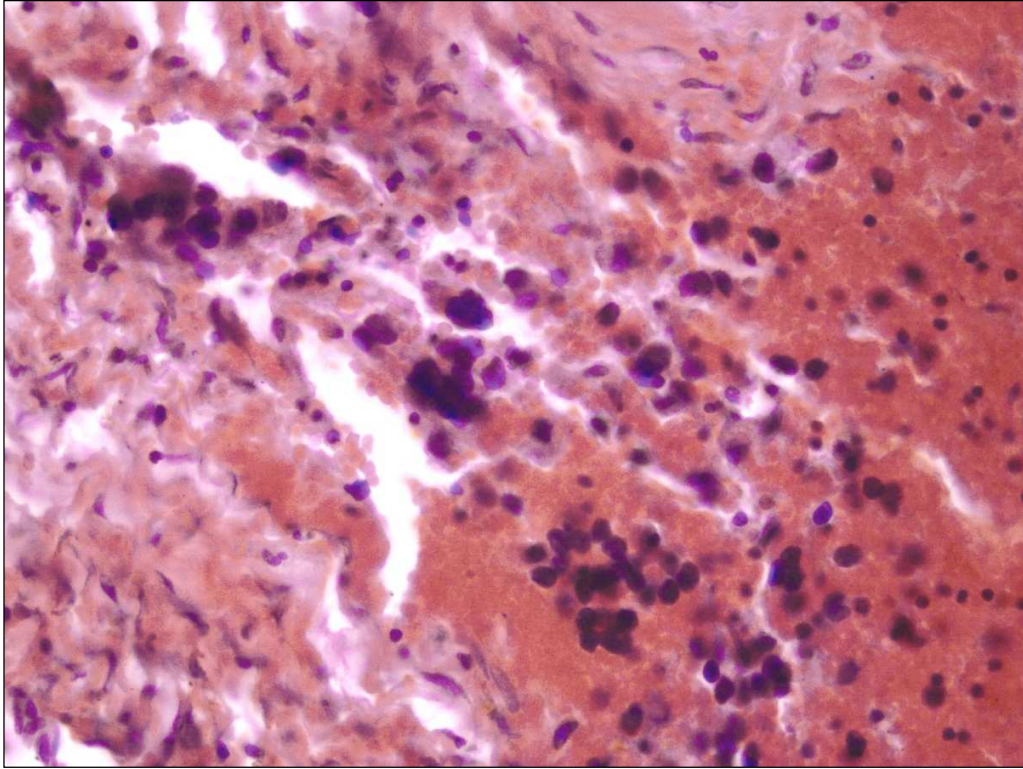


Foto 5. Áreas poco diferenciadas del adenoma hipofisario.

23 (41.07%) de los 56 casos de adenoma hipofisario contaron con bloque de parafina para la realización de la tinción con el anticuerpo Ki-67 mediante la técnica de inmunohistoquímica y de éstos 23 casos solo 14 (25%) tenían expediente clínico. 11 (79%) resultaron positivas para Ki-67,

2 (14%) negativas, y una (7%) no fue valorada por razones técnicas. (Fig. 15)

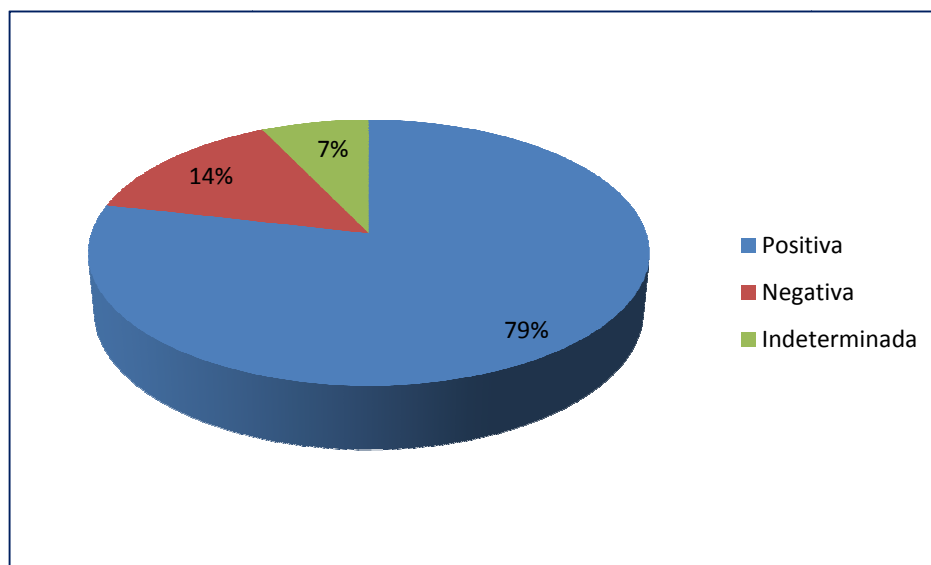


Fig. 15 Porcentaje de casos de adenoma hipofisiario positivos para Ki-67.

Posteriormente se realizó un conteo de células en los adenomas que resultaron positivos para el marcador de Ki-67, en 10 campos de alto poder, considerándolo positivo en el núcleo, obteniendo un conteo máximo de 831 células positivas en 10 CAP (Foto 7), y un mínimo de 0, con una media de 243.69 ± 240.2 . (Tabla 7)

TABLA 7. NÚMERO DE CÉLULAS POSITIVAS PARA KI-67.

Número de células positivas para Ki-67	Frecuencia	Porcentaje
0	2	14.2
45	1	7.1
58	1	7.1
80	1	7.1
131	1	7.1
197	1	7.1
269	1	7.1
286	1	7.1
367	1	7.1
386	1	7.1
518	1	7.1
831	1	7.1
No valorado	1	7.1
Total	14	100

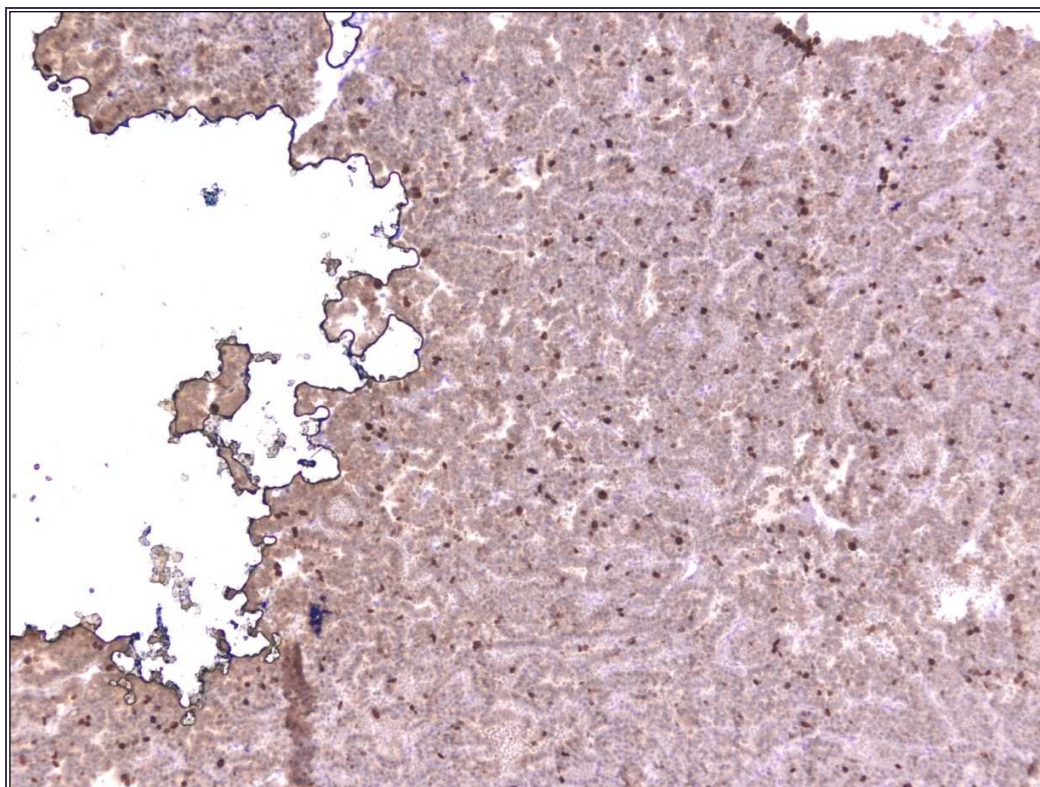


Foto 7. Tinción de inmunohistoquímica con anticuerpo Ki-67. Nótese su positividad nuclear en más del 50% de las células neoplásicas.

De acuerdo al conteo de células positivas para el anticuerpo Ki-67, se dividió en tres grupos, de 0 a 200 células positivas, de 200 a 400 células positivas y más de 400 células positivas para Ki-67. De los 14 casos de adenoma hipofisiario, uno no fue valorado por razones técnicas. De 0 a 200 células positivas se encontraron 7 (53%) pacientes, de 200 a 400 células positivas 4 (30.7%) casos y más de 400 células positivas 2 (15.3%) casos, éstos últimos dos fallecieron. (Fig. 16)

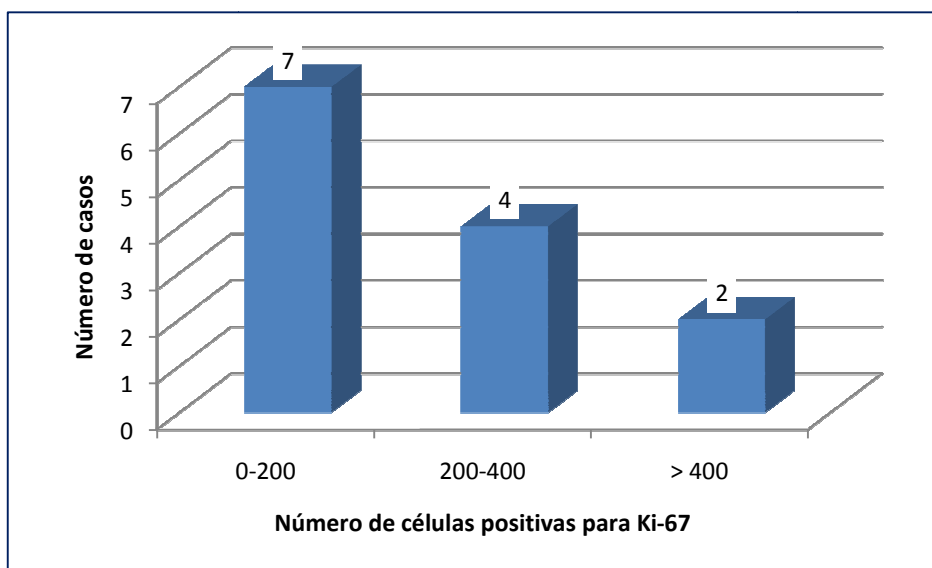


Fig. 16 Número de casos positivos para Ki-67.

De 0-200 células positivas de los 7 casos, 6(85.7%) fueron mujeres y 1 (14.2%) fue hombre, de 200-400 células positivas los 4 (100%) fueron hombres, y más de 400 células positivas los 2(100%) fueron hombres (Fig. 17). El conteo de células positivas para Ki-67 en las mujeres osciló de 0 a 131 con una media de 52.3 ± 50.0 y en los hombres osciló de 197 a

831 células positivas para Ki-67 con una media de 407.7 ± 232.3 (Fig. 18)

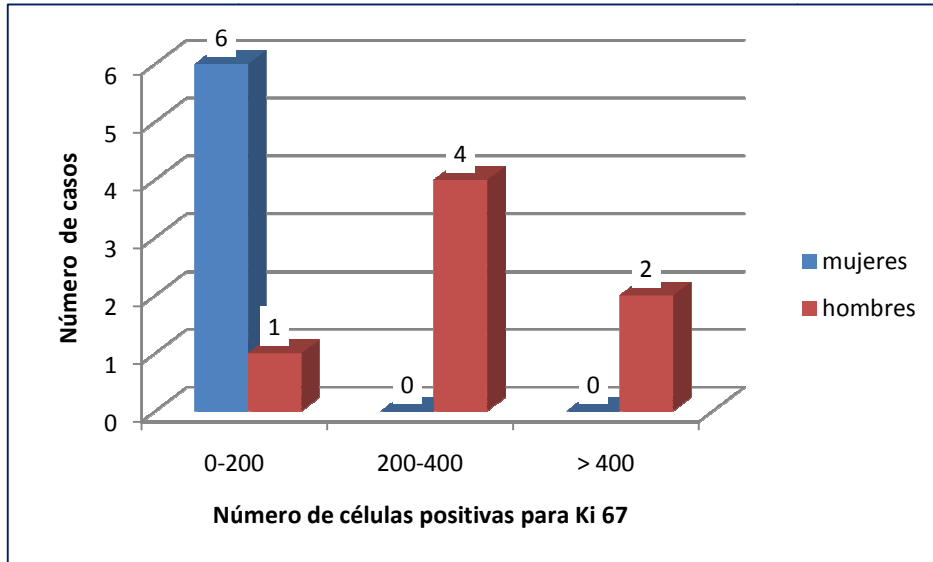


Fig. 17 Número de casos de células positivas Ki-67 dividido por sexo.

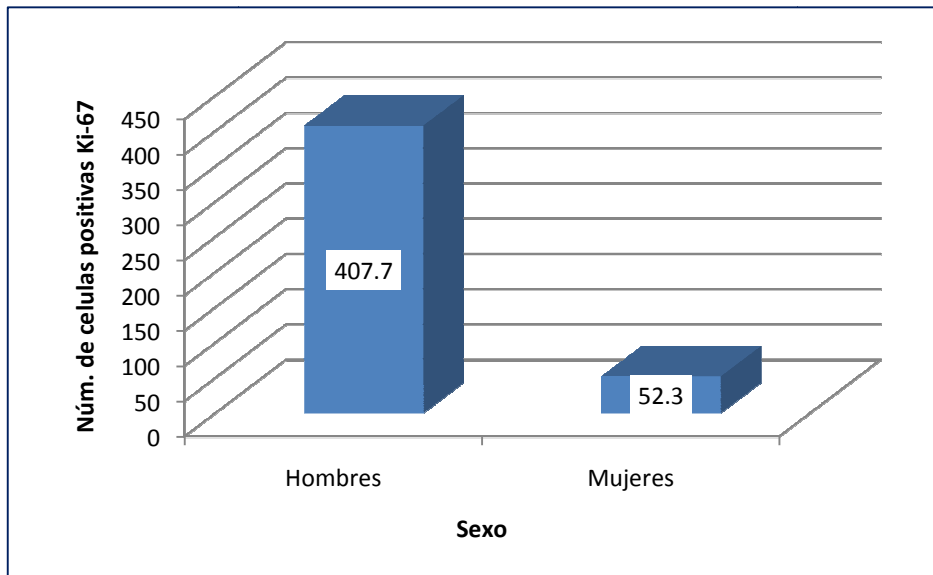


Fig. 18 Media de células positivas para Ki-67 por sexo.

De los 7 casos de 0-200 células positivas las edades oscilaron de los 36 a los 56 años de edad con una media de

44.1 ± 6.2 años. De los 4 casos de 200-400 células positivas las edades oscilaron entre 22 y 61 años de edad con un media de 41.2 ± 17.0 años y los dos casos con una cuenta de más de 400 células positivas las edades fueron de 25 y 70 años con una media de 42.5 ± 31.8 años. (Fig. 19)

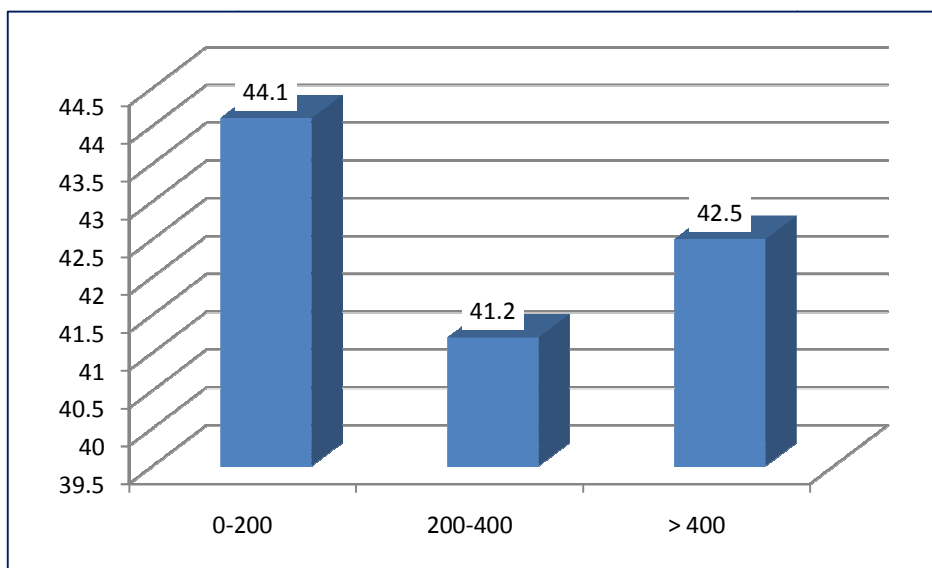


Fig. 19 Media de edad en adenomas hipofisarios positivos para ki67.

El conteo de células positivas para Ki-67 en los pacientes menores de 30 años osciló de 286 a 518 con una media de 402 ± 164.0 células positivas para Ki-67, de los 30 años a los 60 años osciló de 0 a 386 células positivas para Ki-67 con una media de 140.4 ± 147.4 y en los pacientes mayores de 60 años osciló de 269 a 831 con una media de 550 ± 397.3 células positivas para Ki-67. (Fig. 20)

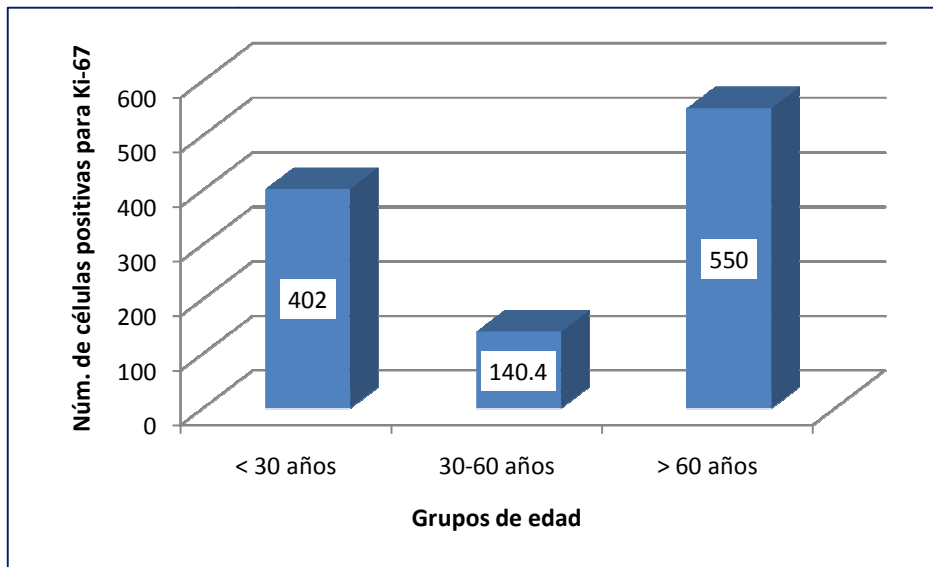


Fig. 20 Media de células positivas para Ki-67 por grupos de edad.

4 de los adenomas fueron no funcionantes y 3 funcionantes en el grupo de 0-200 células positivas, 2 adenomas fueron funcionantes y 2 no funcionantes en el grupo de 200-400 células positivas y los 2 adenomas fueron no funcionantes en el grupo de más de 400 células positivas. (Fig. 21) El conteo de células positivas para Ki-67 en los adenomas funcionantes osciló de 0 a 367 con una media de 151.2 ± 163.9 y los adenomas no funcionantes osciló de 0 a 831 células positivas para Ki-67 con una media de 301.5 ± 271.3 (Fig. 22)

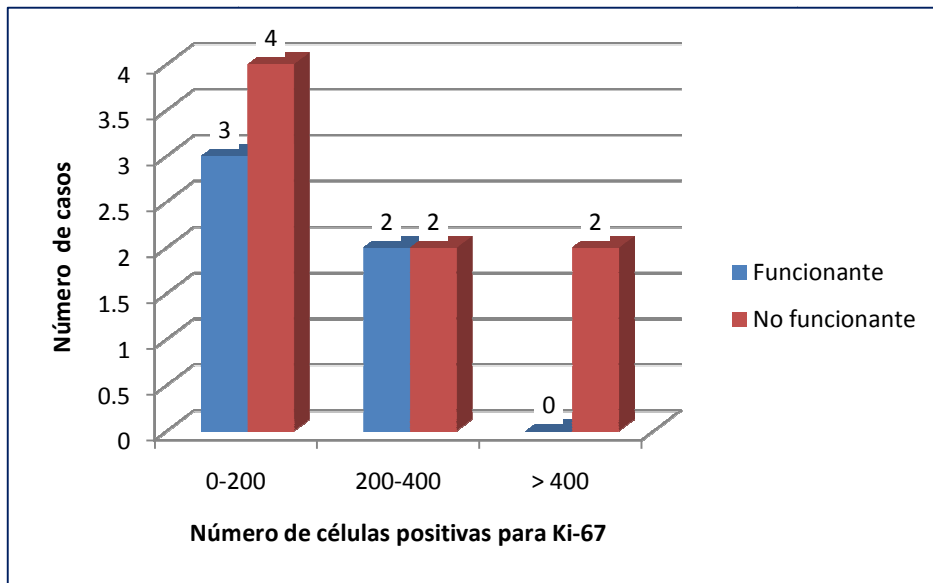


Fig. 21 Positividad para Ki-67 en adenomas funcionantes y no funcionantes.

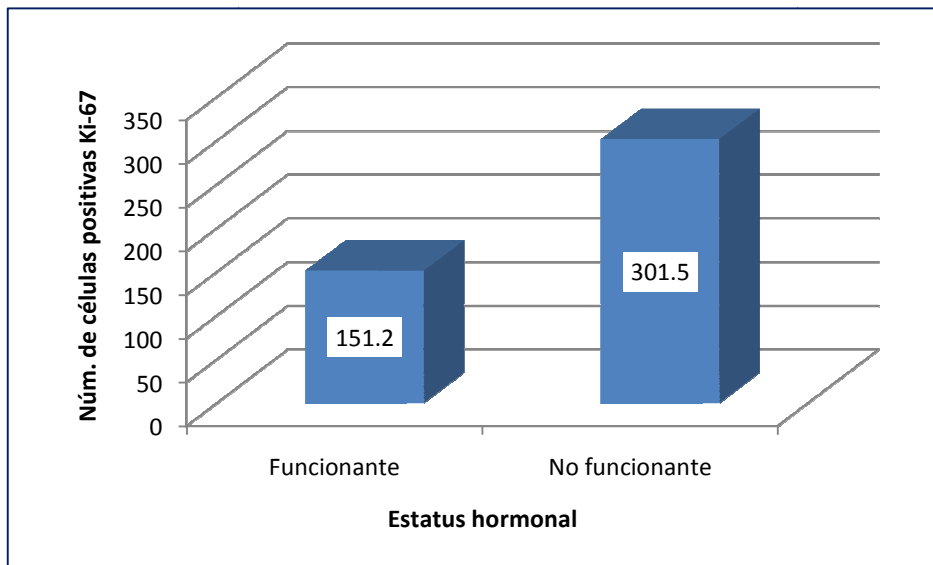


Fig. 22 Media de células positivas para Ki-67 de acuerdo al edo. Funcional.

Al dividir los adenomas hipofisarios en invasores y no invasores independientemente del sitio de invasión la media de células positivas para Ki-67 en adenomas invasores fue de

326.5 ± 255.3 y la de no invasores fue de 111.2 ± 152.7 células positivas para Ki-67. (Fig. 23)

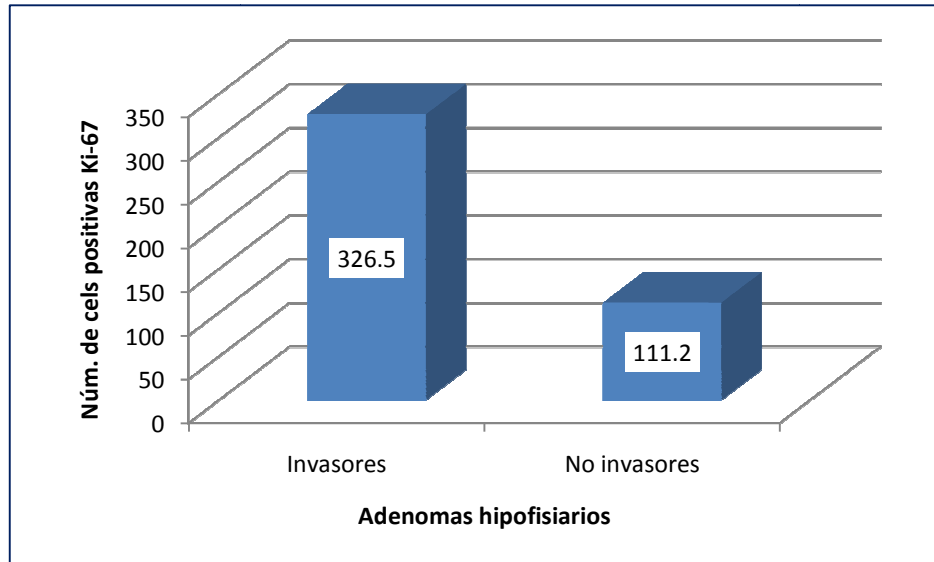


Fig. 23 Media de células positivas para Ki-67 en adenomas invasores y no invasores.

De los 6 pacientes que presentaron invasión (hacia la duramadre y seno esfenoidal) el conteo de células positivas para Ki-67 osciló de 45 a 831 con una media de 304.1 ± 287.5 células positivas. De los 6 pacientes que presentaron invasión al seno cavernoso el conteo de células positivas para Ki-67 osciló de 45 a 518 con una media de 264 ± 179.8 células positivas. (Fig 24)

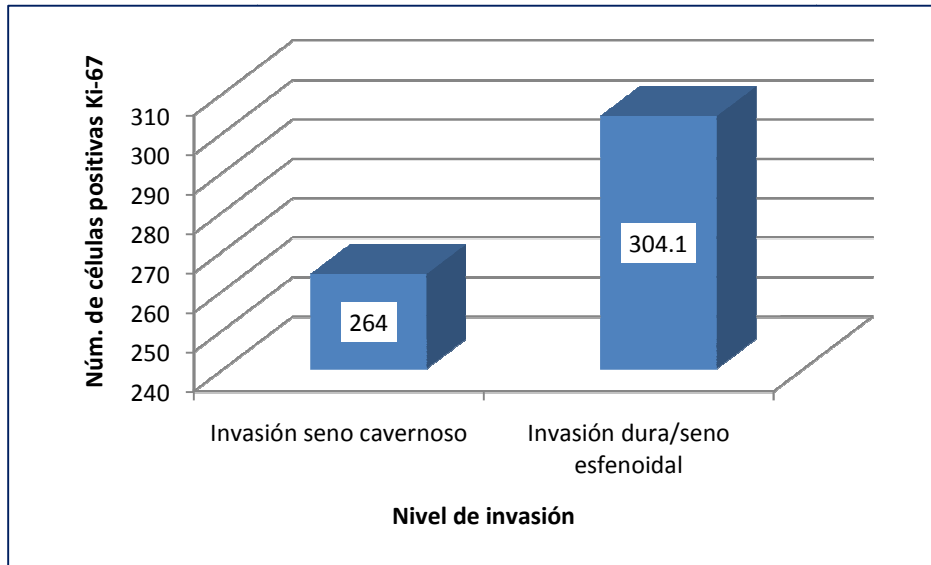


Fig. 24 Media de células positivas para Ki-67 de acuerdo a su invasión.

En los pacientes que presentaron adenoma invasor dividiéndolos por grupo, en el grupo de 0-200 células positivas fueron 3 pacientes, 2 mujeres y 1 hombre, de 200-400 células positivas fueron 2 pacientes, ambos pertenecieron al sexo masculino y en el grupo de más de 400 células positivas fue un caso que perteneció al sexo masculino. En invasión al seno cavernoso dividiéndolos por grupo, en el primer grupo de 0-200 células positivas fueron 2 casos, ambos pertenecieron al sexo femenino, en el grupo de 200-400 células positivas fueron 3 casos, todos pertenecieron al sexo masculino y en el grupo de más de 400 células positivas fue un solo caso del sexo masculino. (Fig. 25)

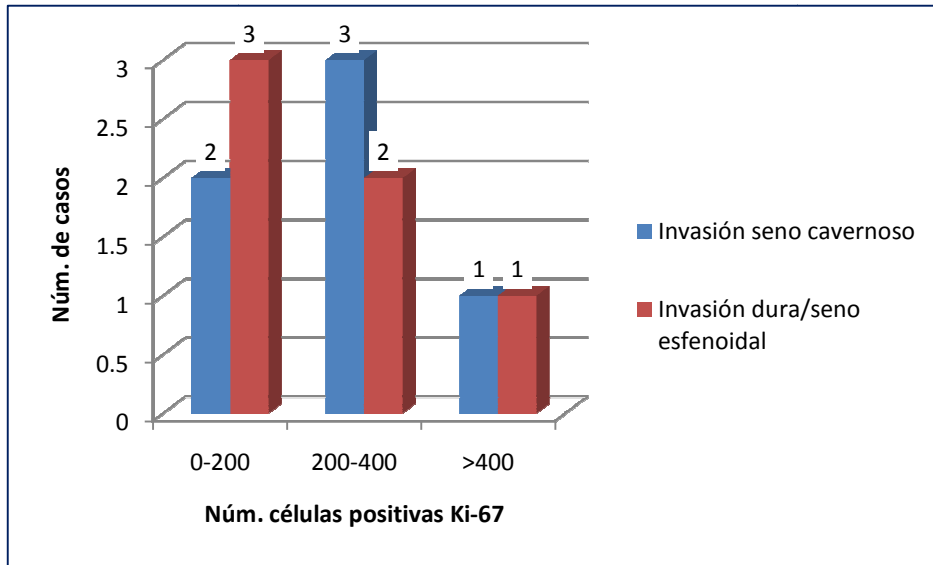


Fig. 25 Relación invasión seno cavernoso e invasión duramadre/seno esfenoidal.

De los 4 pacientes que presentaron recidiva (2 al momento del diagnóstico y 2 al seguimiento) el conteo de células positivas para Ki-67 osciló de 80 a 831 con una media de 309.7 ± 350.7 , comparado con los que no presentaron recidiva la media fue de 214.3 ± 193.0 (Fig. 26) Y de los tres pacientes que presentaron tumor residual el conteo de células positivas para Ki-67 fue de 45 a 197 con una media de 124.3 ± 76.2 células positivas para Ki-67.

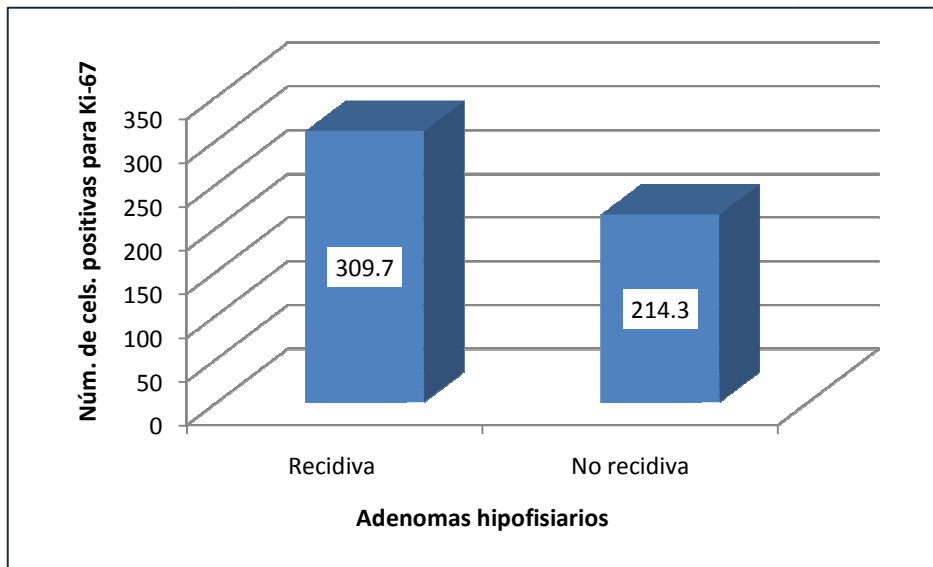


Fig. 26 Media de células positivas para Ki-67 en adenomas recidivantes y no recidivantes.

De las 4 defunciones que se reportaron las edades de presentación oscilaron entre 25 y 70 años de edad, con una media de 52 ± 19.4 años. Los 4 pertenecieron al sexo masculino. Y los cuatro fueron adenomas no funcionantes. En cuanto al conteo de células positivas para Ki-67 variaron de 269 a 831 células positivas con una media de 501 ± 242.3 células positivas para Ki-67. (Fig. 27)

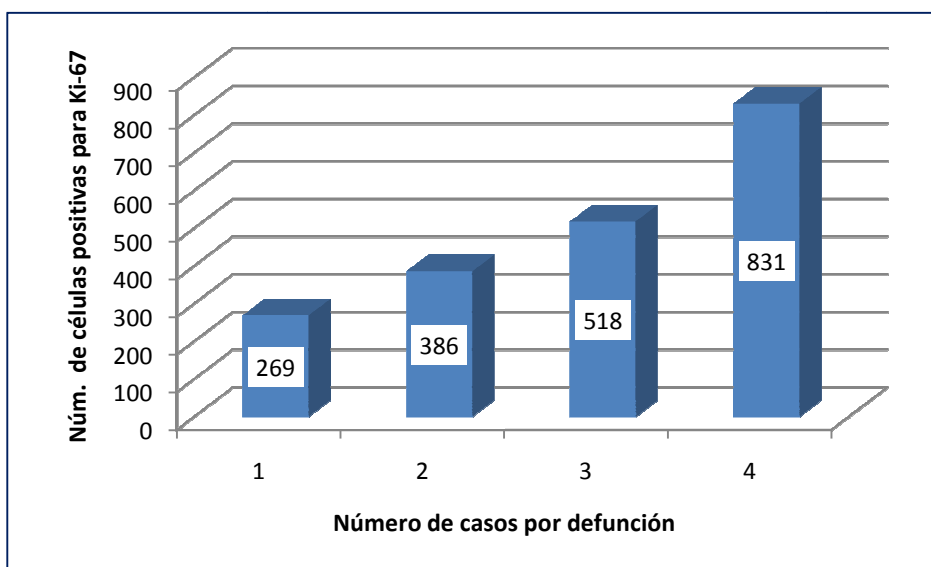


Fig. 27 Número de células positivas para Ki-67 en los 4 casos por defunción

El patrón histológico que predominó fue el sólido-trabecular en 2(50%) casos y los 2 casos restantes 1 (25%) presentó patrón sólido y el otro (25%) patrón trabecular. La localización tumoral fue en 2 (50%) pacientes de localización supraselar, los otros 2 de localización selar y paraselar e interventricular. 2 (50%) de los 4 pacientes presentaron invasión, uno hacia el seno esfenooidal y el otro hacia la duramadre. 3 (75%) de los 4 pacientes presentaron prolongación hacia el seno cavernoso. El tiempo de seguimiento clínico osciló de 0.66 a 132 meses, con una media de 62.6 ± 54 meses, la sobrevivida global fue de 70.5 ± 51.9 meses con un mínimo de 12 y un máximo de 132 meses. En cuanto al cuadro clínico 3(75%) de los 4 pacientes presentaron cefalea y disminución de la agudeza visual, el resto de los signos y síntomas se presentaron en forma única como alteraciones en el campo visual, déficit neurológico, déficit motor en las extremidades, alteraciones de la conducta y afasia mixta. 2 (50%) de los 4 pacientes presentaron complicaciones vasculares, como shock hipovolémico y evento vascular cerebral, 1 (25%) presentó herniación supratentorial, y el otro presentó Cushing. A 2 (50%) pacientes se les realizó abordaje transesfenooidal, a 1 (25%) abordaje frontotemporal-orbitocigomático, y a 1 (25%) se le realizó craneotomía frontal. 1(25%) de los 4 pacientes fue recidiva al momento del diagnóstico ya que había sido tratado quirúrgicamente 5 años antes. El tiempo de que se les realizó la cirugía hasta la defunción osciló de 3 a 9 días con una media de 4.7 ± 2.8 días.

7. DISCUSION

La patología quirúrgica del sistema nervioso central en el Hospital Gral. "Dr. Miguel Silva" está representada en su mayor parte por adultos 79% y el 21% restante por la población pediátrica. Dividiendo la patología del sistema nervioso central en tumoral y no tumoral (inflamatoria/infecciosa/malformaciones) se encontró 317 casos de patología tumoral y 154 casos de patología no tumoral. Dentro de la población infantil se presentaron 54 casos de patología tumoral, 28 hombres y 26 mujeres, con media de edad de 7 años, en la patología no tumoral fueron 45 casos, 22 hombres y 19 mujeres, 4 casos se etiquetaron como no referidos debido a que no se especificaba el sexo, con una media de edad de 2 años. En la población adulta se encontraron 263 casos de patología tumoral, 140 hombres y 123 mujeres, con una media de edad de 43.6 años. Así como 109 casos de patología no tumoral, 69 hombres y 40 mujeres, con una media de edad de 41.2 años. Por orden de frecuencia la patología más frecuente en lesiones tumorales en niños fue el meduloblastoma y el astrocitoma en adultos, en el grupo de patología no tumoral (inflamatoria/infecciosa y malformaciones) en niños fue el mielomeningocele y la gliosis reactiva en adultos.

De los 263 casos de patología tumoral en adultos, el 18% estuvo representado por los adenomas hipofisarios. Seleccionando los casos de adenoma hipofisario 28 pacientes fueron hombres y 28 mujeres lo que representa una relación de

1:1, a diferencia de lo ya publicado en los artículos donde la mayoría son mujeres ^(18, 20, 21, 27, 29, 32, 33, 36,39), la media de edad fue de 45.2 años, coincide con estudios ya publicados donde la 5ª década de la vida es la edad principalmente afectada. ^(18, 20, 21, 27,33) La edad media en mujeres fue de 44.9 años, y en hombres fue de 45.1 años. De los 56 casos de adenoma hipofisiario se estudiaron 14 pacientes (25%), de éstos 14 casos fueron 6 mujeres y 8 hombres, con una media de 43.1 años. El promedio de seguimiento clínico de los pacientes fue de 66.1 meses con un mínimo de 0.66 meses y un máximo de 370 meses. La sobrevida global media de los pacientes fue de 92.5 meses y sólo 4 de 14 pacientes se reportaron con defunción (28.5%). 2 pacientes presentaron recidiva al momento del diagnóstico, 2 (14.2%) pacientes presentaron recidiva al seguimiento y 3 de 14 pacientes tuvieron tumor residual.

6 (42.8%) pacientes presentaron adenoma funcionante principalmente productor de hormona del crecimiento y 8(57.1%) presentaron adenoma no funcionante, en otras series predominan los funcionantes ^(20, 32, 33). En cuanto a signos y síntomas los más frecuentes fueron por efecto de masa como cefalea y disminución de la agudeza visual. 5 de 14 pacientes presentaron factores de co-morbilidad como Diabetes Mellitus II e Hipertensión Arterial Sistémica principalmente.

El tipo de abordaje quirúrgico recibido con mayor frecuencia en los pacientes con adenoma hipofisiario fue el transesfenoidal en 64.2% (9/14 pacientes), tal como lo reportan la mayoría de las series. ^(20,21,27,33,34) El tiempo comprendido entre la fecha en que se realizó la cirugía hasta la última consulta fue en promedio de 5.2 meses con un mínimo

de 0.1 y un máximo de 9 meses. Las complicaciones se presentaron en un 50% (7/14 pacientes) y fueron en igual frecuencia vasculares y endócrinas. El tamaño tumoral promedio fué de 3.3cm. El 42.8% presentó localización intrasupraselar y el 57.1% presentó prolongación al seno cavernoso. El patrón histológico más frecuentemente observado fue el sólido (28.1%).

El 80% de los pacientes con adenoma hipofisiario resultaron positivos para la inmunotinción Ki-67 (12/14 casos). De acuerdo al conteo de células positivas para Ki-67 en los adenomas hipofisarios en 10 CAP, se encontró una media de 243.69 células positivas para Ki-67. El 53% de los pacientes se encontró en el grupo de 0-200 células positivas para Ki-67. Dentro del grupo menor de 200 células positivas para Ki-67 fueron principalmente mujeres, mientras que en el grupo mayor de 200 células positivas fueron hombres. La edad media de los pacientes del grupo menor a 200 células positivas fue de 44.1 años, y en el mayor a 200 células positivas fue de 44.6 años. Se encontró 3 adenomas funcionantes y 4 no funcionantes en el grupo menor de 200 células, mientras que en el mayor de 200 células positivas fueron 2 adenomas hipofisarios funcionantes y 4 no funcionantes. Aunque en este estudio no se correlacionaron variables debido a la limitada cantidad de pacientes en algunos estudios ya publicados establecen que no existe diferencia significativa entre edad, sexo, tamaño tumoral y estatus secretor con el Ki-67 (5, 20, 25, 27, 32, 34, 38), sin embargo en éste estudio la media de células positivas para Ki-67 en hombres fue mayor que en las mujeres (407.7 y 52.3 respectivamente), en cuanto a la edad la media de células positivas para Ki-67 fue más alta en los pacientes mayores de

60 años, seguida por los menores de 30 años y por último el grupo entre 30 y 60 años de edad (550, 402 y 140.4 respectivamente), de acuerdo al estatus secretor la media de Ki-67 fue más alto en adenomas no funcionantes que en los funcionantes (301 y 151.2 respectivamente). En algunos estudios ya publicados relacionan al Ki-67 con la invasión y recurrencia principalmente ^(19,26,44,46,47), han mostrado que los adenomas hipofisarios con Ki-67 alto son más propensos a presentar invasión a la duramadre. ^(5,42, 43) Thappter et al. en una serie de 77 adenomas hipofisarios demostraron un Ki-67 significativamente más alto en adenomas invasores (4.7%) que en los no invasores (1.4%) y propuso que un Ki-67 del 3% ó más para distinguir un invasor de un no invasor⁽²⁶⁾. En éste estudio el conteo de células positivas para Ki-67 en adenomas invasores fue de 326.5 y en no invasores fue de 111.2, dividiéndolo por el sitio de invasión la media de células positivas para Ki-67 en adenomas invasores (seno esfenoidal/duramadre) fue de 304.1, y en adenomas que invadían al seno cavernoso la media fue de 264 células positivas para Ki-67. También se ha establecido relación con la recurrencia ⁽⁵⁾ Abe et al. reportaron un Ki-67 por encima del 1.5% en tumores recurrentes, Miyagi et al. demostró en una serie de 97 pacientes un Ki-67 más alto del 2.5% en adenomas recurrentes que en los no recurrentes, aunque otras publicaciones refieren que no existe correlación entre el Ki-67 y la recurrencia como la serie de Gandowrs-Edward et al. ^(5, 26) En nuestro estudio los adenomas que presentaron recidiva tumoral la media de células positivas para Ki-67 fue de 309 y de 214.3 en no recurrentes, de los 3 pacientes que presentaron tumor residual la media fue de 124.3 células positivas para Ki-67.

De las 4 defunciones reportadas la media de edad fue de 52 años, los 4 (100%) pertenecieron al sexo masculino y fueron adenomas no funcionantes. El conteo de células positivas para Ki-67 tuvo una media de 501. El patrón histológico que predominó fue el sólido-trabecular (50%). La localización tumoral mas frecuente fue la supraselar (50%). El 75% presentó prolongación al seno cavernoso, el tiempo de seguimiento clínico la media fue de 62.6 meses, la sobrevivida global media fue de 70.5 meses. El 75% de los pacientes presentó cefalea y disminución de la agudeza visual, el 50% presentó complicaciones vasculares. El 50% de los pacientes se les realizó abordaje transesfenoidal. El tiempo desde que se les realizó la cirugía hasta la defunción presentó una media de 4.7 días.

La principal limitación para este estudio fué la falta de expedientes clínicos, seguida por la falta de bloques de parafina, seguimiento clínico corto de los pacientes, ausencia de alguna de las variables en determinados casos y que el grupo de casos de adenoma hipofisiario es relativamente pequeño.

CONCLUSIONES

En éste estudio se describe la patología quirúrgica más frecuente del sistema nervioso central en nuestro medio siendo las lesiones tumorales las más frecuentes como el meduloblastoma y el astrocitoma en niños y adultos respectivamente. El adenoma hipofisiario constituyó el tercer lugar de estas lesiones, aunque es considerado una lesión benigna puede tener un comportamiento localmente agresivo.

Aunque existen ciertas características morfológicas ya descritas en este tipo de tumores que pueden ser identificadas mediante tinciones convencionales al estudio de microscopía de luz que pudieran orientarnos se trate de un adenoma atípico, se sugiere el estudio adicional de estos casos, como lo sugiere la OMS, con el anticuerpo Ki-67 que está disponible en laboratorios en donde se desarrolla el estudio convencional con la técnica de inmunoperoxidasa.

REFERENCIAS

1. Velázquez PL, López JC; Información epidemiológica sobre la morbilidad hospitalaria en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de la ciudad de México durante el periodo 2000–2007; Revista Ecuatoriana de Neurología; 2009; 18; 1-2
2. Registro Central de Tumores Cerebrales de los Estados Unidos; Instantánea de Cáncer de Cerebro y del Sistema nervioso Central; 2008; 1-2
3. Estadísticas de Mortalidad en México: muertes registradas en el 2002; Salud Pública de México; 2004; 46; 168-185
4. Valdés HJ, Canún SS, Reyes PA, Navarrete HE; Mortalidad por defectos al nacimiento en menores de 5 años de edad en México de 1998-2006; Salud Pública México; 2009; 51; 381-389.
5. Ramírez EJ, Benavidez GF, Lacasaña NM, Martínez JM, García AM, Benah J; Mortalidad por defectos del tubo neural en México 1980-1997; Salud Pública México; 2003; 45; 356-364.
6. Fajardo GA, Mejía A. JM, Hernandez CL, Mendoza SH, Garduño EJ, Martinez GM; Epidemiología descriptiva de las neoplasias malignas en niños; Revista Panamericana de Salud Pública, 1999; 2;
7. Cuevas UM, Vilasis KM, Fajardo GA; Epidemiología del Cáncer en Adolescentes; Salud Pública México; 2003; 45; 115-123.
8. Burger Peter C, Shibata Taichiro, Kleihues Paul; The use of the monoclonal antibody Ki-67, in the identification of proliferating cells: application to surgical neuropathology; The American Journal of Surgical Pathology; 1986; 10 (9); 611-617.

9. Calvar J, Meli F, Romero C, Calcagno M, Yáñez P, Martínez a, Lambre H, Taratuto a, Sevlever G; Characterization of brain tumours by MRS, DWI and Ki-67 labeling index; Journal of Neuro-oncology; 2005; 72; 273-280
10. Prayson AR; The utility of MIB1/Ki-67 immunostaining in the evaluation of central nervous system neoplasm; Advances in Anatomic Pathology; 2005; 12; 144-148.
11. Abe T, Osamura Y, Matsumoto K; Proliferative potential in pituitary adenomas: measurement by monoclonal antibody MIB-1; Acta neurochirurgica; 1997; 139; 613-618.
12. Kayaselcuk F, Zorrludemir S, Gümürduülü D, Zeren H, Erman T; PCN and Ki-67 in central nervous system tumors: correlation with the histological type and grade; Journal of Neuro-oncology; 2002; 115-121
13. Robbins SL, Cotran RS. Patología Estructural y Funcional. España; 2005; 1162-1166.
14. Rossai and Ackerman. Surgical Pathology. 2004; vol 2; 2683-2696.
15. F. Ignacio Aranda López. Tumores hipofisarios: Nueva clasificación OMS 2004. 1-7.
16. Pizarro C, Oliveira M, Coutinho L, Ferreira N; Measurement of Ki-67 antigen in 159 pituitary adenomas using MIB-1 monoclonal antibody; Brazilian Journal of Medical and Biological Research; 2004; 37; 235-243.
17. Aranda López I, Niviero de Jaime M, Peiró Cabrera G, Alenda González c, Picó Alfonso A; Adenoma hipofisario: estudio de la actividad proliferativa con Ki-67; Revista Española de Patología; 2007; 40; 225-231.

18. Mastronardi L, Guiducci A, Puzzilli F; Lack of correlation between Ki-67 labeling index and tumor size of anterior pituitary adenomas; *BCM Cancer*; 2001; 1: 12
19. Prevedello D, Jagannathan J, Jane J, Laws E. Relevance of high Ki-67 in pituitary adenomas. *Neurosurgery focus*; 19 (5); 2005; 1-8.
20. Yuichiro Tanaka, Kazuhiro Hongo, Tsuyoshi Tada, Keiichi Sakai, Yukinari Kakizawa, Shigeaki Koboyashi; Growth pattern and rate in residual nonfunctioning pituitary adenomas: correlations among tumor volume doubling time, patient age, and MIB-1 index; *Journal Neurosurgery*; 2003; 98; 359-365.
21. Li-xiong-pan, Zhong-ping Chen, Yun-sheng Liu, Ji-hong Zhao; Magnetic resonance imaging and biological markers in pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space; *Journal of Neuro-oncology*; 2005; 74; 71-76.
22. Mahta A, Haghpanah Vahid, Lashkari Anahita, Heshmat Ramin, Larijani Bagher, Mohammad Tavangar S; No functioning pituitary adenoma: immunohistochemical analysis of 85 cases; *Folia Neuropathologica*; 2007; 45 (2); 72-77
23. Fillipela M, Galland F, Kujas M, Young J, Faggiano A, Lombardi G, Colao A, Meduri G, Chanson P; Pituitary tumour transforming gene (PTTG) expression correlates with the proliferative activity and recurrence status of pituitary adenomas: a clinical and immunohistochemical study; *Clinical Endocrinology*; 2006; 65; 536-543.
24. Jaffrain-Rea M, Di Stefano D, Minniti g, Esposito V, Bultrini A, Ferreti E, Santoro A, Faticanti L, Gulino A, Cantore G; A critical reappraisal of MIB-1

- labelling index significance in a large series of pituitary tumours: secreting versus non-secreting adenomas; *Endocrine-related Cancer*; 2002; 9; 103-113.
25. Losa M, Franzin A, Mangili F, Terreni M, Barzaghi R, Veglia F, Mortini P, Giovanelli M; Proliferation index of nonfunctioning pituitary adenomas: correlations with clinical characteristics and long-term follow-up results; *Neurosurgery*; 2000; 47; 1313-1319.
 26. Kontogeorgos George. Predictive markers of pituitary adenoma behavior. *Neuroendocrinology*. 2006; 83; 179-188.
 27. Mastronardi L, Guiducci A, Spera C, Puzilli F, Liberati F, Maira G; Ki-67 labelling index and invasiveness among anterior pituitary adenomas: analysis of 103 cases using the MIB-1 monoclonal antibody; *Journal Clinical Pathology*; 1999; 52; 107-111.
 28. Gerdes J, Becker MHG, Key G: Immunohistological detection of tumor growth fraction (Ki-67 antigen) in formalin fixed and routinely processed tissues. *J Pathology* 1992; 168; 85-87
 29. Kontogeorgos G: Innovations and controversies in the WHO classification of pituitary adenomas. *Acta Neuropathology (Berl)* 2006; 111; 73-75.
 30. Vidal S, Kovacs K, Horvath E, Rotondo F, Kuroki T, Lloyd RV: Topoisomerase II alpha expression in pituitary adenomas and carcinomas: relationship to tumor behavior. *Modern Pathology* 2002;15:1205-1212
 31. Nakabayashi H, Sunada J, Hara M: Immunohistochemical analyses of cell-cycle related proteins, apoptosis and proliferation in pituitary adenomas. *Journal Histochemical Cytochemical* 2001; 49; 1193-1194

32. Hentschel S, McCutcheon I, Moore W, Durity F; P53 and MIB-1 immunochemistry as predictors of the clinical behavior of nonfunctioning pituitary adenomas; *The Canadian Journal of Neurological Sciences*; 2003; 30; 215-219.
33. Kaltsas G.A. Nomikos P, Kontogeorgos G, Buchfelder M, Grossman AB: Diagnosis and management of pituitary carcinomas. *Journal Clinical Endocrinological Metabolic*; 2005; 90; 3089-3090
34. Gejman Roger, Swearingen Brooke, Hedley-Whyte Tessa; Role of Ki-67 proliferation index and p53 expression in predicting progression of pituitary adenomas; *Human Pathology*; 2008; 39; 758-766.
35. Kontogeorgos G, Horvath E, Kovacs K, Coire C, Lloyd RV, Scheithauer BW, Smyth HS: Morphologic changes of prolactin-producing pituitary adenomas after short treatment with dopamine agonist. *Acta Neuropathology (Berl)*; 2006; 111; 46-52
36. Stefaneau L, Murray D, Kovacs K, Smith HS: Comparative study of DNA content and interphase nucleolar organizer regions in human pituitary adenomas. *Endocrinology Pathology*; 1990; 1; 182-187
37. Kontogeorgos G, Kaparanos N, Rologis D, Vamvassakis E, Papalopoulos N: DNA measurement in pituitary adenomas assessed on imprints by image analysis . *Analisis Quantitative Citology Histology*; 1996; 18; 144-150.
38. Daniel M, Aviram A, Adams EF, Buchfelder M, Berkai G, Fahlbush R: Comparative genomic hybridation analysis no funtionating pituitary tumors. *Journal Clinical Endocrinology Metabolic*; 1998; 83; 1801-1805
39. Hui AB, Pang JC, Ko CW, Ng HK; Detection of chromosomal imbalances in growth hormone-secreting

- pituitary tumors by comparative genomic hybridization. *Human Pathology*; 1999; 30; 1019-1023.
40. Botelho C, Vercosa A, Andrade de Mello P, Schmitt F, Casulari L; Expression of p53, Ki-67 and c-erb b2 in growth hormone and/or prolactin secreting pituitary adenomas; *Neuropsiquiatric*; 2006; 64; 60-66.
41. Turner H, Nagy Z, Esiri m, Wass A; The enhanced peroxidase one step method increases sensitivity for detection of Ki-67 in pituitary tumours; *Journal Clinical Pathology*; 1999; 52; 624-626.
42. Brito J. Lya Sáez, Lemp M, Liberman C, Michelsen H; Immunohistochemistry for pituitary hormones and ki-67 in growth hormone producing pituitary adenomas. *Rev. Med. Chile*; 2008; 136; 831-836.
43. Thapar K, Kalman K, Scheitahuer B, Stefanescu L, Horvarh E, Pernicone P, Murray D, Laws E; Proliferative activity and invasiveness among pituitary adenomas and carcinomas: an analysis using the MIB-1 antibody; *Acta Neurology*; 1996; 38; 99-107.
44. Honnegger J, Prettin C, Feuerhake F, Petrick M, Schulte-Möntung J, Reincke M; Expression of Ki-67 antigen in nonfunctioning pituitary adenomas: correlation with growth velocity and invasiveness; *Journal Neurosurgery*; 2003; 99; 674-679.
45. Fusco A, Zatelli c, Bianchi A, Cimino V, Tilaro L, Veltri F, Angelini F, Lauriola L, Vellone V, Doglietto F, Ambrosio M, Maira G, Giustina A, Prognostic significance of the Ki-67 labeling index in growth hormone secreting pituitary adenomas; *Journal Clinic Endocrinology Metabolic*; 2008; 93(7); 2746-2750

46. Knosp E, Kitz K, Perneczky A; Proliferation activity in pituitary adenomas: measurement by monoclonal antibody Ki-67; *Neurosurgery*; 1989; 6; 927-930.
47. Dobois S, Guyetant S, Menei P, Rodien P, Illouz F, Vielle B, Rohmer V; Relevance of Ki-67 and prognostic factors for recurrence/progression of gonadotropic adenomas after first surgery; *European Journal of Endocrinology*; 2007; 157; 141-147.